

EINFLUSS DER AUTONOMEN NEUROPATHIE
BEI DIABETES AUF DAS
CARDIOVASKULÄRE SYSTEM

JÜRGEN SKLAREK

1987

Disbui. München





Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41554619_0072

Aus der 3. Medizinischen Abteilung des Städtischen Krankenhauses
München-Neuperlach

Chefarzt: Prof. Dr.med. P. Dieterle

Einfluß der autonomen Neuropathie bei Diabetes auf das
cardiovaskuläre System

Dissertation
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von Jürgen Sklarek

aus München

München 1987

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof.Dr.P. DIETERLE

Mitberichterstatter: Prof.Dr.E. BUCHBORN

Mitbetreuung durch den
promovierten Mitarbeiter:

Dekan: Prof.Dr.Dr.hc.W. SPANN

Tag der mündlichen Prüfung: 26.November 1987

Diese Arbeit ist meiner Mutter Hedwig Sklarek gewidmet.

Herrn Professor Dr. med.P. Dieterle danke ich für die Überlassung des Dissertationsthemas und für seine stete Bereitschaft, mir bei der Planung und der Durchführung der Versuche mit Rat und Tat zur Seite zu stehen.

Besonderer Dank gebührt seiner großen Geduld, mit der er auf die Abgabe meiner Doktorarbeit wartete, da meine klinische und experimentelle Arbeit an der Chirurgischen Universitätsklinik an der Nußbaumstraße eine Fertigstellung der Dissertation ständig hinauszögerte.

Ich danke allen Probanden, die freiwillig an den Versuchen teilnahmen und meinem Freund und Kollegen, Dr.med.Richard Maier, ohne dessen gegenseitige Hilfe ein Gelingen der Untersuchungen nicht möglich gewesen wäre.

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	3
2. Material und Methoden	6
2.1. Auswahlkriterien für Patienten und Probanden	6
2.2. Geräte und ihre Anwendung	7
2.2.1. Bestimmung der Herzfrequenz	7
2.2.2. Blutdruckmessung	8
2.2.3. Valsalva-Versuch	8
2.2.4. Modifizierter Schellongtest	9
3. Testverfahren und Testdurchführung	12
3.1. Vorbedingungen	12
3.2. Versuche	12
3.2.1. Valsalva Versuch	12
3.2.2. Taktatmen	13
3.2.3. Modifizierter Schellongtest	13
4. Kriterien zur Versuchsauswertung	15
4.1. Ruhefrequenz	15
4.2. Ruheblutdruck	15
4.3. Valsalva Presversuch	15
4.4. Taktatmen	16
4.5. Schellongtest	16
4.5.1. 1. Auswertungsmethode	17
4.5.2. 2. Auswertungsmethode	17
4.5.3. 3. Auswertungsmethode	17
5. Statistische Methoden	18
6. Ergebnisse	20
6.1. Ruheherzfrequenz	20
6.2. Valsalva Versuch	23
6.3. Taktatmen	29
6.4. Schellongtest	33
6.4.1. Isolierte Betrachtung von Herzfrequenz und Blutdruck	33
6.4.1.1. Änderung der Herzfrequenz während des Schellongtestes	33
6.4.1.2. Änderung des systolischen Blutdruckes während des Schellongtestes	43
6.4.2. Gleichzeitige Betrachtung von Herzfrequenz und arteriellem Mitteldruck im Schellongtest	50

6.5. Vergleich der einzelnen Testverfahren durch Regressions- und Korrelationsanalyse	61
6.5.1. Vergleich zwischen Valsalva-Ratio und E:I- Ratio	61
6.5.2. Vergleich zwischen Valsalva-Ratio und Orthostaseindex	62
6.5.3. Vergleich zwischen E:I-Ratio und Orthostaseindex	63
7. Diskussion	64
8. Ergebnisse	75
9. Literaturverzeichnis	77
Lebenslauf	

1. Einleitung

Das Krankheitsbild des Diabetes mellitus ist schon lange bekannt. Bereits die alten Ägypter beschrieben einen dem Diabetes ähnlichen Symptomenkomplex (1).

Aretaios beschrieb in seinen fragmentarischen Schriften um 50 n.Chr. die Auswirkungen des Diabetes auf das Harn- und Trinkverhalten des Kranken (1).

In seiner Schrift "Recherches sur les accidents diabetique et enai d'une theorie general du diabete" beschreibt Marchal de Calvic im Jahre 1864 erstmals den Zusammenhang zwischen Polyneuropathie und Diabetes mellitus (30).

Zwanzig Jahre später konnte Minkowski und von Mehring zeigen, daß eine Pankreaserkrankung Ursache des Diabetes mellitus ist (1).

Im Jahre 1945 erkannte Rundles erstmals den Zusammenhang zwischen Schädigungen des vegetativen Nervensystems und dem Diabetes mellitus (39). Die von ihm beschriebene autonome Neuropathie beschäftigt bis heute Wissenschaftler und Kliniker.

Die Pathogenese der autonomen Neuropathie beim Diabetes mellitus ist noch nicht vollständig geklärt. Zwei Hauptfaktoren scheinen für das Auftreten der Neuropathie verantwortlich zu sein:

- die Mikroangiopathie der Vasa nervorum führt zu nutritiven und ischämischen Veränderungen an der Nervenfaser.
- Störungen im Sorbitstoffwechsel führen zu einer intrazellulären Sorbitablagerung. Die dadurch bedingte Erhöhung des osmotischen Druckes führt zu Verschiebungen im Elektrolyt- und Wasserhaushalt der Nervenzelle und zur Destabilisierung der Nervenzellmembran.

Auch die reduzierte Konzentration an myo-Inositol in der

Nervenzelle scheint mitverantwortlich zu sein (8,22,31,42),

Physiologisches Korrelat der autonomen Neuropathie ist die durch Demyelinisierung bedingte erhöhte Nervenleitgeschwindigkeit, sowie eine Störung des axonalen Transportes (31, 42).

Histomorphologisch findet sich primär eine paranodale Schwellung, die nach internodulär fortschreitet. Im Laufe der Zeit kommt es zu einer zunehmenden Demyelinisierung der Nervenfasern. Auch Störungen des peri- und eipineuralen Bindegewebes werden beschrieben (7, 22, 42).

Die klinischen Erscheinungen können alle vom Vegetativum beeinflussten Organsysteme erfassen und sind äußerst variantenreich.

Als Beispiele seien die diabetische Enteropathie mit rezidivierend auftretenden massiven Diarrhoen, die Blasenentleerungsstörung mit Restharnbildung, die Störung der männlichen Potenz, Störungen der Sudomotorik und ein erhöhtes Risiko für Gallensteinleiden genannt (17, 36).

Als entscheidende Störungen sind jene des kardiovaskulären Systems zu bewerten, da sie schon im asymptomatischen Stadium erfaßbar sind und entgegen früherer Annahmen heute als Ursache für den plötzlichen Herztod des Diabetikers diskutiert werden (11, 34).

Eine Prävention und teilweise Remission der autonomen Neuropathie, sowie anderer diabetischer Spätkomplikationen kann nur durch eine konsequente Blutglucoseeinstellung erreicht werden und korreliert mit dem HbA1 Spiegel (8).

Durch Applikation von myo-Inositol und Aldose-Reductase-Inhibitor ließ sich im Tierexperiment eine deutliche Besserung neuropathischer Störungen zeigen (31). Auch die Verabreichung von Lipo-Prostaglandin C1 scheint eine protektive Wirkung zu haben (20).

Moderne chirurgische Methoden, wie die Pancreastransplantation und die Inselzellinjektion in die Arteria hepatica führen zu Rückbildung diabetischer Spätkomplikationen.

Ziel unserer Untersuchung ist es, mit einfachen, nicht invasiven Tests kardiovaskuläre Störungen auf dem Boden einer autonomen diabetischen Neuropathie schon im asymptomatischen Stadium zu erfassen.

Daneben sollen die angewandten Testverfahren eine Graduierung der Neuropathie zulassen und durch Reproduzierbarkeit zu einer validierbaren Verlaufskontrolle, vor allem bei Therapieänderung, geeignet sein.

2. Material und Methoden

2.1 Auswahlkriterien für Patienten und Probanden

Aus organisatorischen Gründen war es notwendig, die zu untersuchenden Patienten in zwei Gruppen einzuteilen. Die Gruppenzugehörigkeit wurde durch das Alter bestimmt.

Unseren Tests unterzogen sich 32 Diabetiker im Alter von 18 bis 50 Jahren (Durchschnittsalter: $40,6 \pm 8,6$ Jahre), die alle Patienten der III. Medizinischen Abteilung des Krankenhauses Neuperlach waren. Die durchschnittliche Diabetesdauer, die bei unseren Untersuchungen keine Berücksichtigung fand, lag bei 9,8 Jahren (minimum 1 Jahr, maximum 33 Jahre). Das Durchschnittsgewicht der untersuchten Personen betrug $72,7 \pm 10,8$ kg.

Patienten, die zum Untersuchungszeitpunkt an Herzrhythmusstörungen, oder Krankheiten, die zu einer Beeinflussung der kardiovaskulären Regulation litten, (z.B. endokrinologische Erkrankungen, Erkrankungen der Atemwege, floride Infekte und Entzündungen), wurden nicht in den Test eingebracht.

Patienten mit cerebralem Insult konnten wir wegen Verständnisschwierigkeiten und der Unmöglichkeit, 10 Minuten selbständig zu stehen, nicht untersuchen.

Um möglichst exakte Testaussagen zu erhalten, wurden, soweit es vom medizinischen Standpunkt aus vertretbar war, Medikamente, die einen Einfluß auf das kardiovaskuläre System ausüben, einen Tag vor der Versuchsdurchführung abgesetzt.

Die letzte Insulinapplikation sollte länger als 2 Stunden

vor Testbeginn erfolgt sein, um den Einfluß von Insulin auf die orthostatische Reaktion möglichst gering zu halten (2).

Als Vergleichskollektiv dienten 16 gesunde Probanden mit einem Durchschnittsalter von $37,4 \pm 8,8$ Jahren und einem durchschnittlichem Körpergewicht von $73,9 \pm 8,7$ kg.

Die Probanden litten zum Untersuchungszeitpunkt weder an akuten oder chronischen Erkrankungen, noch wiesen sie in ihrer Anamnese Erkrankungen des Herz-Kreislaufsystems auf. Vor Versuchsbeginn wurden Patienten und Probanden genau über das Versuchsziel und den Versuchsablauf aufgeklärt.

2.2. Geräte und ihre Anwendung

2.2.1. Bestimmung der Herzfrequenz

In allen Versuchen erfolgte die EKG-Ableitung mit einem "Hellige Multiscriptor 35".

Da die Brustwandableitungen durch das schlechte Anhaften der Gumminoppen bei längerdauernden Versuchen sehr stör anfällig sind, wurden nur die Extremitätenableitungen registriert.

Der Papiervorschub betrug 50 mm/sec. Die Herzfrequenz wurde über Ausmessung der RR-Abstände mittels eines EKG-Lineals bestimmt.

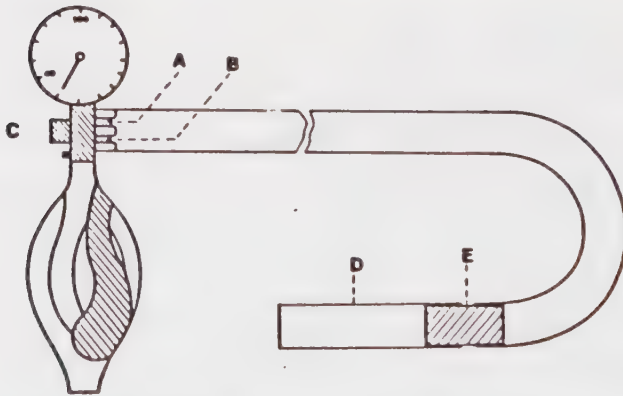
2.2.2. Blutdruckmessung

Die Messung des Blutdruckes erfolgte unblutig nach der Methode von Riva-Rocci-Karotkow mit einem EKRA-Meter 630/305 (Manschettenbreite 130 mm).

2.2.3. Valsalva-Versuch

- Messung der Herzfrequenz (siehe 2.2.1.)
- Zur Messung des Preßdruckes verwendeten wir ein umgebautes Blutdruckmeßgerät der Marke "BOSO MANUELL 630/312".

Dieses wurde wie folgt modifiziert:



Manometer zur Bestimmung des Pressdrucks

A – Manometeranschluss

C – Nadelventil

**B – Verbindungsanschluss
zwischen Blasebalg
und der Staublinde**

D – Mundstück

E – Kupplungsstück

Nach Entfernung der Blutdruckmanschette wurde über den Manschettenanschluß am Manometer ein Plastikschauch (700 mm Länge, 16 mm Innendurchmesser) gestülpt.

Über einen Metalladapter wurde an dessen freiem Ende ein auswechselbares Mundstück angebracht. Dieses wurde nach jedem Versuch ausgewechselt und sterilisiert.

Um während des Versuches einen kontinuierlichen Preßdruck in den oberen und den tiefen Atemwegen zu erreichen, wurde das Nadelventil leicht geöffnet. Durch den so entstandenen Luftfluß mußte der Patient zur Aufrechterhaltung eines konstanten Preßdruckes von 40 mm/Hg die entweichende Luft durch thorakale Luft ergänzen.

Der alleinige Druckaufbau im Pharynx wurde durch das Öffnen des Ventils verhindert.

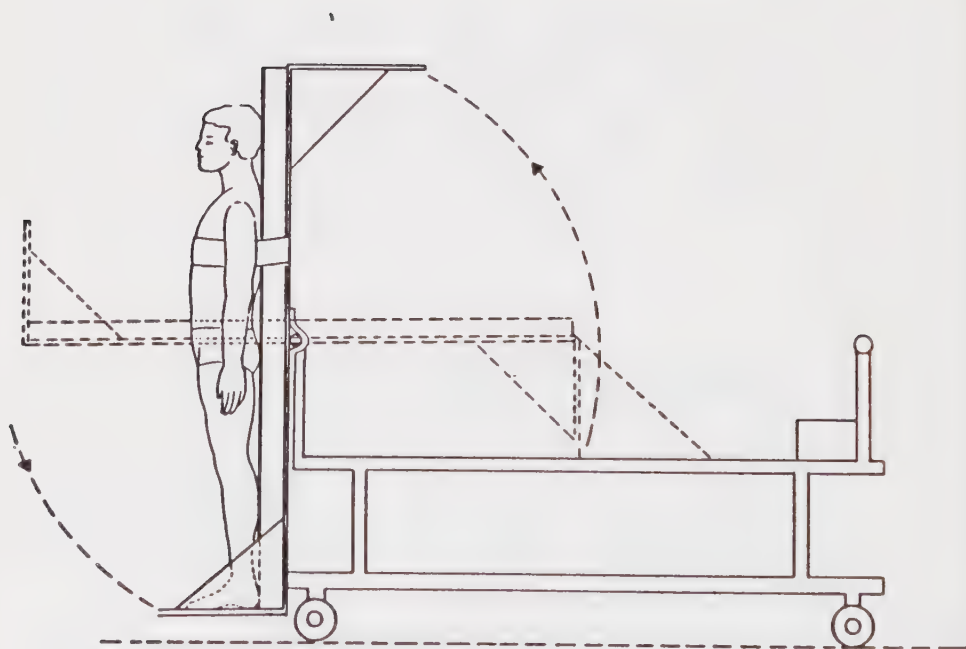
2.2.4. Modifizierter Schellongtest

Der von Schellong beschriebene Test zur Klassifizierung orthostatischer Dysregulationen setzt die aktive Bewegung des Patienten beim Aufstehen aus der Horizontalen voraus (40).

Diese Versuchsanordnung birgt Störmöglichkeiten des Versuchsablaufes und eine Gefährdung des Probanden in sich. Beim Aufstehen lösen sich oft die EKG-Elektroden. Bis zur völligen Ruhestellung des Patienten wird das EKG stark durch myogene Impulse überlagert, die eine Auswertung während der entscheidenden ersten 15 - 30 sec stark erschweren.

Beim Auftreten orthostatischer Dysregulationen kann der freistehende Patient leicht kollabieren und sich erhebliche Verletzungen zuziehen.

Ein von uns konstruiertes Kippbett reduziert die Störanfälligkeit des Versuches.



Kippbett (modifiziertes Krankenbett)

Eine mit Schaumstoff gepolsterte Spanplatte (200 cm x 85 cm x 3 cm), an deren Enden zwei Querplatten im 90 Grad-Winkel angeschraubt waren, wurde durch zwei Schellen am Fußende eines Krankenhausbettes fixiert.

Das untere Querbrett diente dem Patienten als Standplatte, das obere verhinderte ein Nach-Hinten-Kippen der horizontal liegenden Platte. Ein 30 kp schweres Eisengewicht am Kopfende wirkte einer eventuell auftretenden Instabilität der Versuchsanordnung beim Kippvorgang entgegen.

Durch die Verlagerung des Schwerpunktes der Spanplatte und einer zusätzlichen Kettensicherung am Kopfteil wurde ein selbständiges Kippen des Bettes in die Vertikale verhindert.

Ein 4 cm breiter Haltegurt, der den Probanden an die Spanplatte fixierte, wirkte einem Sturz bei orthostatischer Dysregulation entgegen.

3. Testverfahren und Testdurchführung

3.1. Vorbedingungen

Alle Versuche fanden im gleichen Raum bei Zimmertemperatur statt.

Der leichtbekleidete Proband (Schlafanzug o.ä.) wurde in die Horizontale gekippt und sollte 20 Minuten lang ruhig liegen bleiben. Kurz vor Ende der Entspannungsphase wurden die EKG-Elektroden und das Blutdruckmeßgerät angelegt.

Am Ende der Ruhephase wurde der Ruheblutdruck nach Riva-Rocci bestimmt und ein Ruhe-EKG über 10 sec abgeleitet.

3.2. Versuche

3.2.1. Valsalva-Versuch

Der Proband wurde aufgefordert, mit einem Preßdruck von 40 mmHg in das Mundstück zu blasen und diesen Druck über 15 Sekunden aufrechtzuerhalten. Den jeweiligen Druck konnte er am Manometer ablesen.

Damit sich der Proband voll auf die Ablesung des Preßdruckes konzentrieren konnte, hielt ein zweiter Untersucher das Manometer und den Schlauch.

Nach Beendigung des Valsalvamanövers blieb der Patient für 5 Minuten entspannt liegen.

Die Ableitung des EKG erfolgte 10 Sekunden vor (Ruhefrequenz) bis 1 Minute nach Beendigung des Preßmanövers kontinuierlich. Danach wurde für 5 Minuten jede Minute 10 Sekunden lang ein EKG-Meßstreifen geschrieben. Anfang und Ende des Valsalvamanövers wurden

auf dem Meßstreifen markiert.

Mit einem Lineal wurden die RR-Abstände ausgemessen und aus diesen rechnerisch die Herzfrequenz (Schläge/min) bestimmt.

Der Blutdruck wurde vor, sofort und 1 Minute nach Beendigung des Preßversuches gemessen.

3.2.2. Taktatmen

Zwischen den Versuchen wurde den Probanden eine zehnminütige Ruhepause gegönnt.

Als nächstes wurde der Proband aufgefordert, innerhalb von 5 Sekunden maximal zu inspirieren, die Luft für 5 Sekunden anzuhalten, innerhalb von 5 Sekunden maximal zu expirieren und nach einer 5 sekündigen Atempause wieder normal weiterzuatmen.

10 Sekunden vor und während des Versuches wurde kontinuierlich das EKG aufgezeichnet. Die Änderungen des Atemmodus wurden am EKG-Papier markiert. Die EKG-Auswertung erfolgte wie unter 3.2.1. beschrieben.

3.2.3. Modifizierter Schellongtest

Nach einer erneuten 10 minütigen Pause wurde über 10 Sekunden die Ruhefrequenz gemessen und der Ruheblutdruck bestimmt. Diese wurden als 0-Werte bezeichnet und dienten als Referenzwerte für Frequenz- und Druckänderungen während des Versuches.

Jetzt wurde der Patient passiv in die Vertikale bewegt.

In der ersten Minute erfolgte die EKG-Ableitung kontinuierlich, nach 2, 3, 4, 5, 7 und 9 Minuten für jeweils 10 Sekunden.

Der Blutdruck wurde nach 30 Sekunden, 1, 2, 3, 4, 5, 7 und 9 Minuten gemessen.

Die muskuläre Stabilisierungsphase, die nach Kippung des Bettes die EKG-Aufzeichnung beeinträchtigte, dauerte ca. 3 - 5 Sekunden.

Während des gesamten Versuchsablaufes wurde nicht gesprochen.

Beim Auftreten stärkerer orthostatischer Dystonien wurde das Bett in Horizontallage gekippt und der Versuch abgebrochen.

Nach Beendigung der Standphase wurde keine weitere Druck- und Frequenzbestimmung im Liegen mehr durchgeführt.

4. Kriterien zur Versuchsauswertung

4.1. Ruhefrequenz

Die Ruhefrequenz wurde rechnerisch aus den RR-Abständen ermittelt.

4.2. Ruheblutdruck

Die Bestimmung des Ruheblutdruckes erfolgte bei allen Patienten am linken Arm.

4.3. Valsalva-Preßversuch

Der Valsalva-Preßversuch spiegelt die Plastizität des menschlichen Organismus wieder. über Änderungen von Herzfrequenz und Blutdruck einer physischen Belastung entgegenzuwirken.

Störungen des Vegetativums lassen diese Adaptation nicht voll zu. Als Maß der Belastbarkeit dient die von Levin beschriebene und von vielen Autoren übernommene "VALSALVA:RATIO" (16, 21, 24, 46).

Sie entspricht dem Quotienten aus dem längsten und kürzesten RR-Intervall innerhalb der ersten Versuchsminute. Je höher der Quotient, desto flexibler reagiert der Organismus auf eine Erhöhung des intrathorakalen Druckes. Ein Quotient von 1 zeigt, daß keine Anpassung mehr möglich ist.

Störungen im Rahmen einer autonomen Neuropathie erniedrigen die Valsalva-Ratio.

4.4. Taktatmen

Beim Taktatmen wird, wie beim Valsalvamanöver, die Anpassung der Herzfrequenz an eine Änderung des intrathorakalen Druckes gemessen.

Die Flexibilität wird über die E:I-Ratio bestimmt.

Die E:I-Ratio entspricht dem Quotienten aus dem größten RR-Abstand während der Expiration (E) und dem kleinsten RR-Abstand während der Inspiration (I).

Wie bei der Valsava-Ratio ist die Flexibilität umso höher, je mehr der Wert von 1 nach oben abweicht.

Die unter 4.3. und 4.4. beschriebenen Versuche unterliegen vor allem der Kontrolle des parasympatischen Nervensystems.

4.5. Schellongtest

Die orthostatische Regulation wird sowohl durch das sympathische als auch durch das parasympatische Nervensystem beeinflusst, wobei der systolische Blutdruck die sympathische, die Änderung der Herzfrequenz und die parasympatische Komponente repräsentiert.

Eine sinnvolle Aussage zum Schellongtest kann nur nach gemeinsamer Betrachtung von Herzfrequenz- und Blutdruckänderung erfolgen. In der Literatur werden verschiedene Möglichkeiten der Auswertung aufgeführt.

Die Ergebnisse von zwei bekannten Methoden, sollen mit einem von uns entwickelten Auswertungsmodus verglichen werden.

4.5.1. 1.Auswertungsmethode

Wealing et al. und Maier (29, 52) verglichen Herzfrequenz und Blutdruck während des Versuches mit den Ruhewerten und errechnen die jeweiligen Abweichungen vom Ruhewert. Die maximale Frequenzabweichung innerhalb der ersten 30 Sekunden wird als HR max bezeichnet.

Desweiteren werden die Abweichungen nach 15 Sekunden, 30 Sekunden, 1,5 und 9 Minuten angegeben. Gleiche Kriterien gelten für die Angabe des systolischen Blutdruckabfalles.

4.5.2. 2.Auswertungsmethode

Im Gegensatz zur obengenannten Methode bilden andere Autoren einen Quotienten aus der Frequenz nach 15 und der Frequenz nach 30 Herzschlägen. Je höher dieser Quotient, desto besser die Regulation (13, 16, 21).

Die Auswertung des systolischen Blutdruckes erfolgt wie unter 4.5.1. beschrieben.

4.5.3. 3.Auswertungsmethode

Mit unserem Test wollen wir beide Komponenten der orthostatischen Regulation gleichzeitig erfassen.

In Anlehnung an den Schockindex wurde zu jedem Meßzeitpunkt der arterielle Mitteldruck durch die Herzfrequenz dividiert (= Zeitindex). Die Regulationsfähigkeit des Organismus wird durch den Orthostaseindex festgelegt. Dieser entspricht dem Quotienten aus Ruheindex und dem 30-Sekunden-Index. Eine optimale Regulation ist gegeben, wenn der Orthostaseindex nach 30 Sekunden einen Wert um 1 annimmt.

5. STATISTISCHE METHODEN

Für alle Stichproben mit n-Meßwerten wurden folgende Parameter bestimmt:

- der Mittelwert ($\bar{x}$):
$$\bar{x} = \frac{\sum_{i=1}^N x_i}{N}$$

- die Standardabweichung (s):
$$s = \sqrt{\frac{\sum (x_i - \bar{x})^2}{n - 1}}$$

- die mittlere quadratische Abweichung aller Meßwerte vom Mittelwert (S.E.M.):

$$S.E.M. = \frac{s}{\sqrt{n}}$$

- der Maximalwert (Max)

- der Minimalwert (Min)

Blockdiagramme wurden nach $\bar{x} + s$, Kurvenverläufe nach $\bar{x} + S.E.M.$ gezeichnet. Der Vergleich der Mittelwerte der unpaarigen Stichproben erfolgte nach dem Student t-Test.

Die Zuordnung des t-Wertes zu einem p-Wert erfolgte nach Festlegung der Irrtumswahrscheinlichkeit mit $\alpha = 0,05 \%$ tabellarisch. Für $p < 0,05$ wurde der Unterschied zwischen den unpaarigen Stichproben als signifikant, für $p < 0,001$ als hochsignifikant festgelegt.

Da sich die Anzahl der Probanden in beiden Stichproben unterschied, wurde für jeden Test eine Varianzanalyse

durchgeführt. Nur bei gleicher Varianz kann der t-Test uneingeschränkt angewendet werden.

Alle Stichprobenvergleiche mit Ausnahme des Vergleiches systolischer Blutdruckdifferenzen im Schellongtest zeigten gleiche Varianz. Bei dieser Untersuchung wurde deshalb der t-Test nicht angewandt.

Um Zusammenhänge zwischen den einzelnen Testverfahren darzustellen, wurden die Regressionsgeraden errechnet und der Korrelationskoeffizient bestimmt (9, 38).

6. ERGEBNISSE

6.1. Ruheherzfrequenz

Die Bestimmung der Ruheherzfrequenz erfolgte zu Versuchsbeginn am Ende einer zwanzigminütigen Entspannungsphase:

Diabetiker				Kontrollgruppe	
Pat.Nr.	f	Pat.Nr.	f	Prob.Nr.	f
1	69	17	58	1	81
2	105	18	91	2	53
3	82	19	99	3	79
4	77	20	94	4	64
5	61	21	59	5	68
6	81	22	61	6	88
7	73	23	71	7	90
8	66	24	88	8	91
9	87	25	91	9	70
10	58	26	75	10	88
11	77	27	97	11	70
12	82	28	71	12	70
13	82	29	63	13	70
14	95	30	97	14	52
15	92	31	60	15	76
16	99	32	77	16	77

Tabelle 1: Ruheherzfrequenz von Diabetikern und gesunden Probanden

	Diabetiker (n=32)	Kontrollgruppe (n=16)
Mean (x)	79,3	74,2
s	14,2	12,0
S.E.M.	0,44	0,75
Max	105	91
Min	58	52

$p < 0,20$ nicht signifikant

Tabelle 2: Statistischer Vergleich der Ruheherzfrequenz zwischen Diabetikern und der Kontrollgruppe.

Die mittlere Ruheherzfrequenz betrug bei den Diabetikern 79,3 (58 - 105) und bei der Kontrollgruppe 74,2 (52 - 91). Der Unterschied zwischen den Stichproben war mit $p < 0,20$ nicht signifikant.

Herzfrequenz (Schläge/min)	< 60	61-70	71-80	81-90	> 90
Diabetiker n = 32	3	6	7	6	10
Kontrollgruppe n = 16	2	6	3	4	1

Tabelle 3: Gruppeneinteilung von Diabetikern und der Kontrollgruppe zu bestimmten Frequenzintervallen

Im Gegensatz zur Kontrollgruppe wiesen 31,2 % aller Diabetiker eine Ruhetachykardie auf.

Als Ursache kann, wie in der Literatur beschrieben, eine Störung des parasympatischen Nervensystems angesehen werden.

6.2. VALSALVA-VERSUCH

Diabetiker Nr.	Quotient I	Quotient II	Quotient III	Mittel- wert
1	2,08	2,08	1,96	2,04
2	3,6	2,5	2,51	2,67
3	1,93	1,67	1,63	1,74
4	1,57	1,57	1,57	1,57
5	2,15	2,07	2,03	2,08
6	2,44	2,36	2,36	2,39
7	2,3	2,3	2,3	2,3
8	2,23	2,23	2,19	2,33
9	2,08	2,08	2,08	2,08
10	1,52	1,52	1,52	1,52
11	2,07	1,87	1,87	1,94
12	1,712	1,68	1,68	1,69
13	2,04	2,04	1,96	2,03
14	1,32	1,32	1,32	1,32
15	1,24	1,24	1,20	1,23
16	1,52	1,44	1,48	1,48
17	2,21	1,76	1,76	1,91
18	1,26	1,31	1,29	1,29
19	1,96	1,88	1,88	1,91
20	1,69	1,62	1,62	1,64
21	1,49	1,36	1,36	1,4
22	1,72	1,72	1,66	1,7
23	2,04	2,0	2,0	2,01
24	1,13	1,13	1,13	1,13
25	1,23	1,23	1,2	1,22
26	1,16	1,16	1,16	1,16
27	-	-	-	-
28	1,12	1,12	1,12	1,12
29	1,29	1,29	1,29	1,29
30	-	-	-	-
31	1,54	1,46	1,43	1,48
32	1,56	1,56	1,56	1,56

Tabelle 4a

Kontrollgr. Nr.	Quotient I	Quotient II	Quotient III	Mittel- wert
1	1,61	1,61	1,57	1,6
2	1,88	1,88	1,82	1,86
3	1,89	1,89	1,86	1,88
4	2,0	2,0	2,0	2,0
5	2,34	2,23	2,23	2,26
6	2,07	2,0	1,88	1,98
7	2,8	2,8	2,6	2,73
8	1,51	1,49	1,49	1,49
9	2,2	2,2	1,9	2,1
10	1,56	1,53	1,53	1,54
11	2,21	2,21	2,16	2,19
12	1,67	1,67	1,671	1,67
13	2,08	2,16	2,0	2,08
14	2,26	2,26	2,18	2,23
15	3,0	2,82	2,82	2,88
16	2,26	2,26	2,26	2,26

Tabelle 4b:

Tabelle 4a u. b: Vergleich der Valsalva Ratio zwischen Diabetikern und gesunden Probanden

Die Berechnung der Valsalva-Ratio als Maß für die Anpassung des Organismus über eine Herzfrequenzänderung an physische Belastung errechnet sich nach folgender Formel:

$$\text{Valsalva-Ratio} = \frac{\text{größter RR-Abstand innerhalb 1.Min.}}{\text{kleinster RR-Abstand innerhalb 1.Min.}}$$

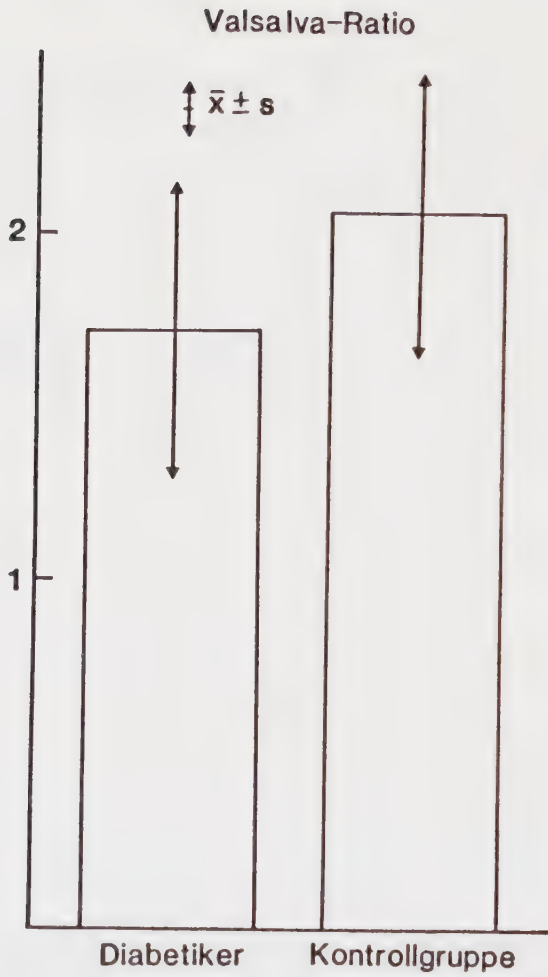
Um Zufallsfehler auszuschließen, wurden die Valsalva Ratio jeweils zu den drei besten Werten errechnet und daraus ein Mittelwert gebildet.

Bei den Diabetikern Nr. 27 und 30 war eine Auswertung des Valsalvamanövers nicht möglich, da sie nicht in der Lage waren, einen Preßdruck von 40 mmHg aufzubauen oder über 15 Sekunden aufrecht zu erhalten.

	Diabetiker (n=30)	Kontrollgruppe (n=16)
Mean (x)	1,71	2,05
s	0,42	0,39
S.E.M.	0,025	0,097
Max	2,67	2,88
Min	1,12	1,49

p < 0,01 signifikant

Tabelle 5: Statistischer Vergleich der Valsalva Ratio bei Diabetikern und einer Kontrollgruppe.



Graphik 1: Graphischer Vergleich der Valsalva Ratio zwischen Diabetikern und einer Kontrollgruppe.

Die Valsalva Ratio lag bei den Diabetikern mit 1,71 (1,12 - 2,67) deutlich unter der der Kontrollgruppe 2,05 (1,49 - 2,88). Der Unterschied zwischen beiden Gruppen war mit $p < 0,01$ signifikant.

Ewing, Clarke (14) und Maier (29) unterteilen die Werte der Valsalva Ratio in 3 Gruppen:

- | | | |
|------------------------|---|------------------------|
| 1. Normalwerte | - | Quotient $> 1,21$ |
| 2. Borderline-Werte | - | Quotient $1,12 - 1,21$ |
| 3. Pathologische Werte | - | Quotient $< 1,11$ |

BORDERLINE		PATHOLOGISCH	
Diab.Nr.	Quotient	Diab.Nr.	Quotient
24	1,13		
26	1,16		
28	1,12		

Tabelle 6: Gruppenuntersuchung der Diabetiker nach dem gemessenen Valsalva Ratio-Wert.

Trotz signifikanter Unterschiede im statistischen Vergleich zwischen Diabetikern und der Kontrollgruppe, lagen nur drei der untersuchten Diabetiker im Borderlinebereich. Kein Diabetiker konnte als pathologisch eingestuft werden.

Alle Probanden aus der Kontrollgruppe lagen im Normbereich.

Um eine Aussage über die Blutdruckänderungen während des Valsalva Versuches treffen zu können, wäre eine kontinuierliche intraarterielle Blutdruckregulierung notwendig gewesen. Da unsere Versuche nicht invasiv sein sollten, verzichteten wir auf die Blutdruckbestimmung.

6.3. TAKTATMEN

Wie der Valsalva Versuch spiegelt auch das Taktatmen die Reaktionsfähigkeit der Herzfrequenz auf eine physische Belastung wider.

Maß der Belastbarkeit ist hierbei die E:I-Ratio die sich wie folgt errechnet:

$$E:I\text{-Ratio} = \frac{\text{längstes RR-Intervall während Expiration}}{\text{kürzestes RR-Intervall während Inspiration}}$$

Diabetiker (n=32)				Kontrollgruppe (n=16)	
Diab.Nr.	E:I-Rat.	Diab.Nr.	E:I-Rat.	Prob.Nr.	E:I-Rat.
1	1,08	17	1,21	1	1,19
2	1,1	18	-	2	1,54
3	1,12	19	-	3	1,47
4	1,38	20	1,22	4	1,58
5	1,15	21	1,16	5	1,49
6	1,39	22	1,42	6	1,65
7	1,15	23	1,05	7	1,77
8	1,09	24	1,0	8	1,43
9	1,05	25	1,5	9	-
10	1,19	26	1,1	10	1,18
11	1,34	27	1,07	11	-
12	1,29	28	1,24	12	1,4
13	1,21	29	1,15	13	1,47
14	1,14	30	1,15	14	1,49
15	1,1	31	1,15	15	1,58
16	1,32	32	1,13	16	1,44

Tabelle 7: E:I-Ratio bei Diabetikern und der Kontrollgruppe.

	Diabetiker (n=30)	Kontrollgruppe (n=14)
Mean ($\bar{x}$)	1,19	1,48
s	0,12	0,16
S.E.M.	0,022	0,037
Max	1,5	1,77
Min	1,0	1,18

$p < 0,001$ hochsignifikant

Tabelle 8: Statistischer Vergleich der E:I-Ratio von Diabetikern und einer Kontrollgruppe.

Der Mittelwert ($\bar{x}$) der E:I-Ratio lag bei den Diabetikern mit 1,19 (1,0 - 1,5) deutlich unter dem der Kontrollgruppe 1,48 (1,18 - 1,77).

Im statistischen Vergleich war der Unterschied zwischen beiden Gruppen mit $p < 0,001$ hochsignifikant.

Die Versuche von den Diabetikern Nr. 18 und 19 und von den Normalprobanden Nr. 9 und 11 waren nicht auswertbar.

In Anlehnung an Maier (29) werden die Ergebnisse der E:I-Ratio in drei Gruppen unterteilt:

1. Normalwerte - E:I-Ratio $> 1,16$
2. Borderline-Werte - E:I-Ratio $1,11 - 1,16$
3. Pathologische Werte - E:I-Ratio $1,0 - 1,11$

Es zeigten sich folgende Gruppeneinteilungen:

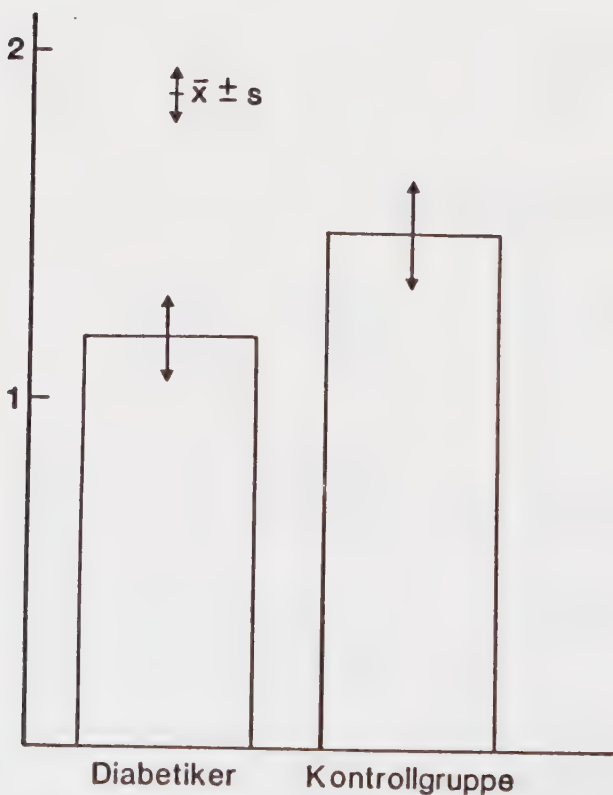
Pathologisch (1,00-1,10)		Borderline (1,11-1,16)		Normal (1,16)	
Pat.Nr.	Quotient	Pat.Nr.	Quotient	Pat.Nr.	Quotient
1	1,08	3	1,12	4	1,38
2	1,1	5	1,15	6	1,39
8	1,09	7	1,15	10	1,19
9	1,05	14	1,14	11	1,34
15	1,1	21	1,16	12	1,29
23	1,05	29	1,15	13	1,21
24	1,0	30	1,15	16	1,32
26	1,1	31	1,15	17	1,21
27	1,07	32	1,13	20	1,22
				22	1,42
				25	1,5
				28	1,24

Tabelle 9: Gruppeneinteilung der Diabetiker nach der gemessenen E:I-Ratio.

Nach der Gruppeneinteilung lagen 30 % der Diabetiker im pathologischen, 30 % im Borderlinebereich.

Alle Probanden der Kontrollgruppe befanden sich im Normalbereich.

E : I - Ratio



Graphik 2: Graphischer Vergleich der E:I-Ratio bei Diabetikern und einer Kontrollgruppe

6.4. SCHELLONGTEST

6.4.1. Isolierte Betrachtung von Herzfrequenz- und Blutdruckänderung.

6.4.1.1. Änderung der Herzfrequenz während des Schellongtestes.

In Anlehnung an Maier (29) und Wieling (52) wurde die Ruhefrequenz, die Herzfrequenz 1, 5, 9 Minuten nach Beginn des Schellongtestes und die höchste Frequenz in den ersten 30 Sekunden bestimmt.

Dann wurde die Frequenzdifferenz nach

$$\Delta HR_T = HR_T - \text{Ruhfrequenz}$$

gebildet.

Zusätzlich zu den von Maier (29) angegebenen Differenzen wird auch die 15 und 30 Sekunden Differenz angegeben. Beide Werte repräsentieren die parasympatische Komponente der Kreislaufadaptation im Schellongtest (33). Aus diesen Werten wurde der 15/30-Quotient errechnet.

Pat.Nr. (n=32).	Ruhefr. Schläge* min	HR 15 s	HR 30 s	HR 1 min	HR 5 min	HR 9 min	HR max.
1	69	12	18	33	45	37	18
2	85	35	23	29	25	25	35
3	81	10	9	21	17	21	10
4	74	29	20	24	34	28	29
5	68	15	20	31	22	20	20
6	68	35	32	32	32	32	35
7	82	4	11	8	6	14	11
8	53	28	18	38	54	51	28
9	63	23	19	21	13	19	23
10	66	30	37	45	34	34	37
11	50	19	25	33	30	34	25
12	71	25	29	23	33	23	29
13	80	23	31	30	28	24	31
14	92	23	15	16	20	20	23
15	94	13	14	18	18	15	14
16	86	10	0	8	8	8	10
17	99	12	1	3	8	8	12
18	55	24	13	9	13	9	24
19	81	10	10	19	26	16	10
20	65	23	10	25	21	25	23
21	54	11	7	9	15	22	11
22	58	33	32	17	17	12	33
23	67	44	44	45	32	25	44
24	88	10	27	32	32	37	27
25	83	14	13	11	13	11	14
26	67	19	15	16	30	27	19
27	97	-1	0	0	3	3	0
28	62	13	15	19	24	18	15
29	100	-3	-4	-2	2	0	-3
30	65	11	-2	10	5	12	11
31	61	7	5	22	14	12	7
32	52	4	11	15	20	18	11

Tabelle 10a: Änderung der Herzfrequenz im Schellongtest bei Diabetikern.

Kontroll Nr.	Ruhefr. Schläge/	HR 15s	HR 30s	HR 1min	HR 5min	HR 9min	HR max.
1	83	24	8	17	11	9	24
2	54	29	3	3	6	6	29
3	79	36	24	-12	-9	0	36
4	68	15	13	5	30	29	15
5	60	37	11	28	21	26	37
6	88	32	12	14	-7	32	32
7	75	45	25	25	16	19	45
8	91	29	0	7	9	9	29
9	91	9	6	-10	-5	3	9
10	81	16	19	19	16	22	19
11	77	17	14	23	17	20	17
12	70	13	8	21	24	27	13
13	65	20	6	14	10	12	20
14	68	15	11	19	10	8	15
15	79	25	3	10	8	8	25
16	69	30	7	11	10	10	30

Tabelle 10 b: Änderungen der Herzfrequenz im Schellongtest in der Kontrollgruppe.

In Tabelle 10a und 10b werden bezeichnet mit

HR15" : die Änderung der Herzfrequenz nach 15 sec.

HR30" : die Änderung der Herzfrequenz nach 30 sec.

HR1min : die Änderung der Herzfrequenz nach 1 Min.

HR5min : die Änderung der Herzfrequenz nach 5 Min.

HR9min : die Änderung der Herzfrequenz nach 9 Min.

HRmax : die maximale Änderung der Herzfrequenz innerhalb der ersten 30 Sekunden.

Diabetiker:

	Herzfr. Ruhe	HR 15s	HR 30s	HR 1min	HR 5min	HR 9min	HR max.
Mean (x)	73	17,7	16,2	20,6	21,7	30,3	19,87
s	14,64	10,9	11,8	12,1	12,2	11,0	11,0
S.E.M.	2,58	1,93	2,08	2,13	2,15	1,99	1,99
Max	100	44	44	45	54	51	44
Min	50	-3	-4	-2	2	0	3

Kontrollgruppe:

Mean (x)	74,9	24,5	10,6	12,1	10,4	15,0	24,5
s	10,8	10,1	7,2	11,5	10,8	10,0	10,1
S.E.M.	2,69	2,53	1,79	2,87	2,68	2,49	2,53
Max	91	45	25	28	30	32	45
Min	54	9	0	-12	-7	0	0

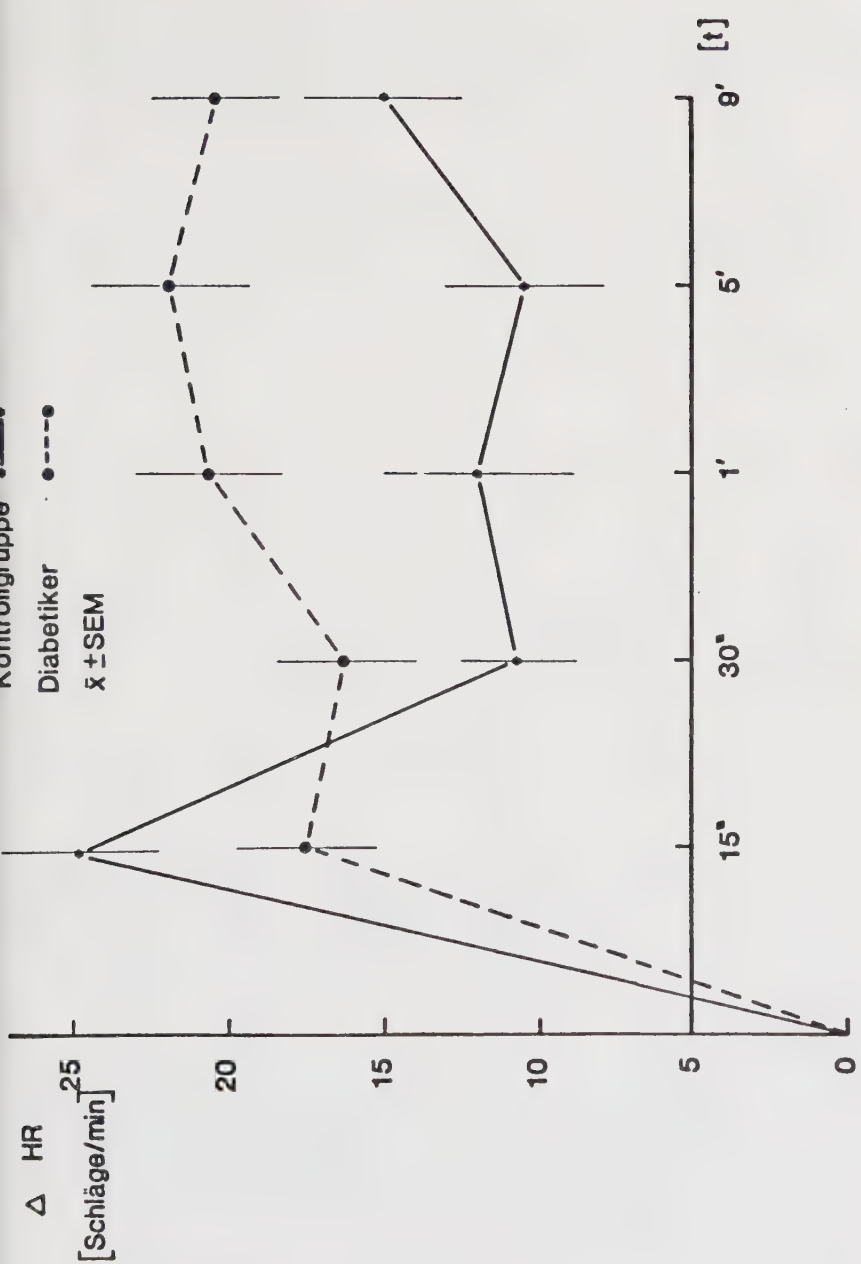
p < 0,5 < 0,05 < 0,2 < 0,02 < 0,005 < 0,2 < 0,2

Tabelle 11: Statistischer Vergleich der Herzfrequenzänderung im Schellongtest zwischen Diabetikern und der Kontrollgruppe.

Kontrollgruppe

Diabetiker

$\bar{x} \pm \text{SEM}$



Graphik 3: Darstellung der Herzfrequenzänderung während des Schellongtests bei Diabetikern

Die mittlere Ruhefrequenz zeigte bei den Diabetikern mit : 73 (50-100) keinen signifikanten Unterschied zu der Kontrollgruppe 74,9 (54-91).

Nach 15 Sekunden steigt die Herzfrequenz bei der Kontrollgruppe um im Mittel 24,5 Schläge/min an. Bei einem mittleren Herzfrequenzanstieg bei den Diabetikern von 17,7 Schläge/min unterscheiden sich beide Gruppen mit $p < 0,05$ signifikant.

Bei einem mittleren Abfall der Herzfrequenz von der 15. auf die 30. Sekunde um 13,9 Schläge bei der Kontrollgruppe und um 1,5 Schläge/min in der Diabetikergruppe nähern sich beide Gruppen einander an. Mit $p < 0,2$ zeigt sich kein signifikanter Unterschied. Nach 1 und nach fünf Minuten steigt die Frequenz bei den Diabetikern wieder an, während sie bei der Kontrollgruppe sogar weiter abfällt.

Die Unterschiede sind jetzt mit $p < 0,02$ und $p < 0,005$ signifikant.

Nach 9 Minuten fällt die mittlere Herzfrequenz der Diabetiker ab, die der Kontrollgruppe steigt an. Mit $P < 0,2$ zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen mehr.

Der mittlere maximale Anstieg der Herzfrequenz in den ersten 30" um 19,9 Schläge/min bei den Diabetikern und um 24,5 Schläge/min in der Kontrollgruppe zeigte mit $p < 0,2$ keinen signifikanten Unterschied.

Die parasympathische Komponente der Orthostaseregulation über die Herzfrequenz läßt sich am besten mit dem 15/30-Quotienten darstellen.

Diabetiker				Kontrollgruppe	
Pat.Nr.	15/30	Pat.Nr.	15/30	Prob.Nr.	15/30
1	0,93	17	1,11	1	1,18
2	1,16	18	1,16	2	1,46
3	1,01	19	1,0	3	1,12
4	1,10	20	1,17	4	1,02
5	0,94	21	1,07	5	1,36
6	1,03	22	1,01	6	1,2
7	0,93	23	1,0	7	1,2
8	1,14	24	0,86	8	1,32
9	1,05	25	1,01	9	1,03
10	0,93	26	1,05	10	0,97
11	0,92	27	0,98	11	1,03
12	0,96	28	0,97	12	1,06
13	0,93	29	1,01	13	1,17
14	1,07	30	1,21	14	1,05
15	0,99	31	1,03	15	1,27
16	1,17	32	0,89	16	1,3

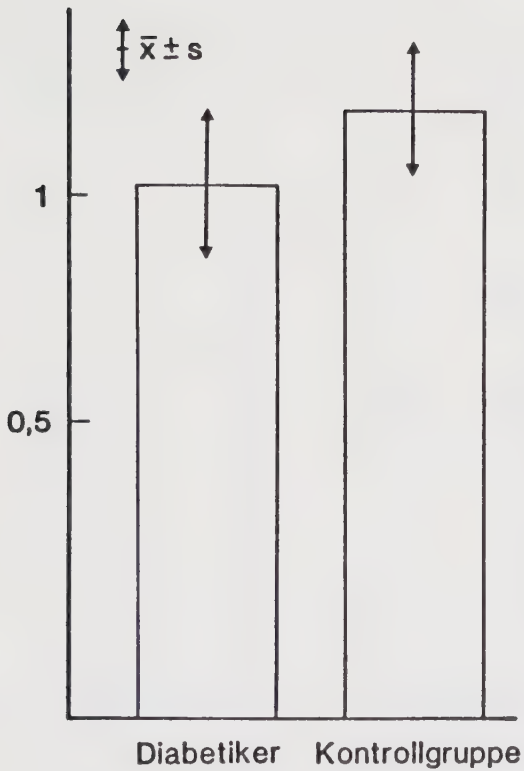
Tabelle 12: 15/30-Quotient bei Diabetikern und der Kontrollgruppe

	Diabetiker	Kontrollgruppe
Mean (x)	1,02	1,17
s	0,09	0,14
S.E.M.	0,016	0,035
Max.	1,17	1,46
Min.	0,86	0,97
P	< 0,02	signifikant

Tabelle 13: Statistischer Vergleich des 15/30-Quotienten zwischen Diabetikern und der Kontrollgruppe.

Der 15/30-Quotient lag bei den Diabetikern mit einem Mittelwert von 1,02 mit $p < 0,02$ signifikant unter dem der Kontrollgruppe ($x = 1,17$).

15/30 Quotient



Graphik 4: Darstellung des 15/30-Quotienten bei Diabetikern und Gesunden.

In Graphik 2 sind die Ergebnisse der statistischen Auswertung aus Tabelle 13 dargestellt.

Nach Ewing et al. (16) werden die 15/30-Quotienten folgenden Gruppen zugeordnet:

1. Normalwerte	$\geq 1,04$
2. Borderline	$1,01 - 1,03$
3. Pathologisch	$< 1,00$

Pathologisch		Borderline		Normal	
Pat.Nr.	Quot.	Pat.Nr.	Quot.	Pat.Nr.	Quot.
1	0,93	3	1,01	2	1,16
5	0,94	6	1,03	4	1,1
7	0,93	22	1,01	8	1,14
10	0,93	25	1,01	9	1,05
11	0,92	29	1,01	14	1,07
12	0,96	31	1,03	16	1,17
13	0,93			17	1,11
15	0,99			18	1,16
19	1,0			20	1,17
23	1,0			21	1,07
24	0,86			26	1,05
27	0,98			30	1,21
28	0,97				
32	0,89				

Tabelle 14: Gruppenzuteilung der Diabetiker nach dem 15/30-Quotienten.

Nach Gruppenzuordnung des 15/30-Quotienten zeigten 14 Diabetiker (= 43,75 %) pathologische Werte. 7 Diabetiker (= 21,38 %) lagen im Borderlinebereich. Nur 11 Diabetiker (= 34,38 %) befanden sich im Normbereich.

Bei der Kontrollgruppe ließ sich nur Proband Nr. 10 mit einem 15/30-Quotienten von 0,97 als pathologisch einstufen.

Drei gesunde Probanden (18,75 %) lagen im Borderlinebereich.

12 gesunde Probanden (= 75 %) besaßen normale 15/30-Quotienten.

6.4.1.2. Änderung des systolischen Blutdruckes während des Schellongtestes.

In Anlehnung an die Bestimmung der Herzfrequenzänderung im Schellongtest wird der Abfall des systolischen Blutdruckes 30 Sekunden, 1,5 und 9 Minuten nach Versuchsbeginn nach

$$\Delta \text{RRT} = \text{RRT} - \text{Ruhe RR sys.}$$

errechnet.

Diab. Nr.	syst. RuheRR	RR 30sec	RR 1min	RR 5min	RR 9min
1	120	25	15	15	25
2	115	10	10	10	10
3	160	15	0	15	15
4	120	20	30	5	15
5	105	5	0	-10	10
6	115	10	10	-10	10
7	130	0	0	10	0
8	115	10	5	5	0
9	140	0	10	5	5
10	110	15	5	5	-5
11	145	35	30	25	20
12	120	25	10	5	0
13	115	10	5	5	0
14	135	20	30	-5	10
15	160	40	25	5	25
16	175	25	10	-5	-5
17	140	0	0	0	-5
18	110	10	10	10	10
19	120	30	20	0	0
20	110	0	0	0	0
21	115	10	-5	0	0
22	155	-5	-5	10	10
23	135	-5	5	5	5
24	160	100	100	95	90
25	110	10	-5	0	0
26	100	0	10	0	0
27	150	30	20	0	0
28	140	0	0	0	0
29	115	5	25	-15	-15
30	185	45	45	40	35
31	135	0	-5	0	10
32	155	45	40	25	45

Tabelle 15a: Abfall des systolischen Druckes bei den Diabetikern.

Kontr. Nr.	syst. RuherR	RR 30sec	RR 1min	RR 5min	RR 9min
1	125	-10	0	5	0
2	120	-10	-10	5	0
3	140	20	0	10	10
4	120	20	20	10	10
5	120	0	0	0	0
6	120	-10	-20	-20	-10
7	130	0	20	20	10
8	130	-20	-15	-25	-15
9	115	10	5	0	-5
10	110	0	5	0	0
11	115	10	5	5	5
12	115	-15	-5	-15	0
13	115	5	5	5	5
14	120	5	5	0	0
15	135	-5	0	5	5
16	125	-15	-5	10	10

Tabelle 15b: Abfall des systolischen Blutdruckes in der Kontrollgruppe.

In Tabelle 15a und b entspricht

- RR 30sec dem max. syst. Blutdruckabfall innerhalb 30 Sekunden
- RR 1min dem syst. Blutdruckabfall nach 1 Minute
- RR 5min dem syst. Blutdruckabfall nach 5 Minuten
- RR 9min dem syst. Blutdruckabfall nach 9 Minuten.

In der Diabetikergruppe befanden sich 5 Patienten, die auf Grund ihres systolischen Blutdruckwertes als Hypertoniker eingestuft wurden.

In der Kontrollgruppe befand sich kein Hypertoniker.

Diabetiker

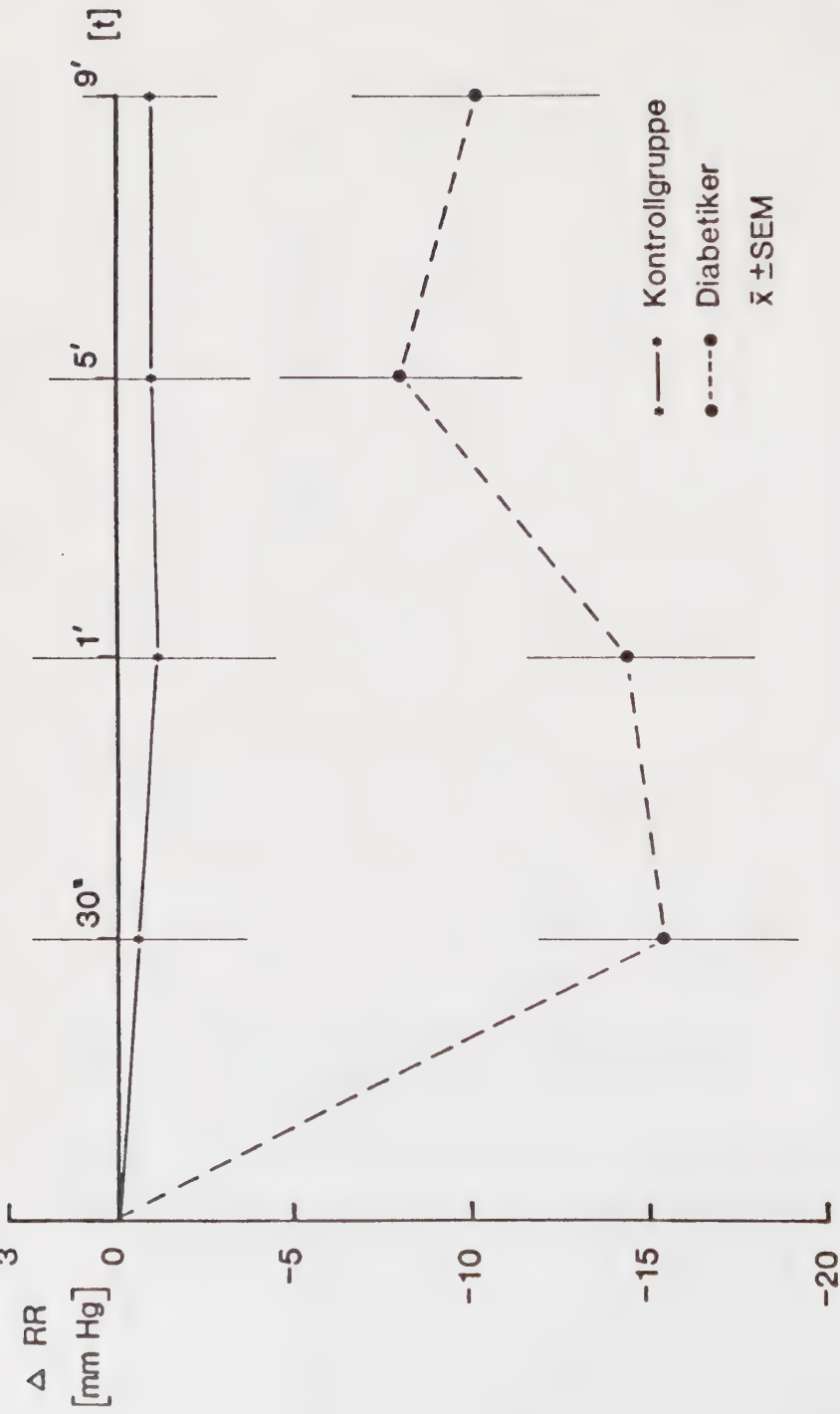
	Ruhe RR	RR 30sec	RR 1min	RR 5min	RR 9min
Mean (x)	131,7	15,3	14,1	7,8	10,0
s	21,8	22,1	20,6	19,2	19,1
S.E.M.	3,06	3,9	3,64	3,39	3,37
Max	185	100	100	95	90
Min	100	-25	-5	-15	-15

Kontrollgruppe

Mean (x)	122,1	0,63	1,25	0,94	1,56
s	8,16	11,8	10,6	11,7	7,2
S.E.M.	2,04	2,95	2,64	2,93	1,8
Max	140	20	20	10	10
Min	110	-20	-20	-25	-15

Tabelle 16: Statistischer Vergleich des systolischen Blutdruckabfalles im Schellongtest zwischen Diabetikern und einer Kontrollgruppe.

Da in diesem Test beide Testgruppen eine unterschiedliche Varianz haben, sind die Kriterien zur Durchführung des t-Testes nicht gegeben.



Graphik 5: Darstellung des syst. Blutdruckabfalls bei Diabetikern und einer Kontrollgruppe

In Tabelle 16 und Graphik 3 zeigt die Kontrollgruppe nach 30 Sekunden einen nur geringen systolischen Blutdruckabfall ($\bar{x} = 0,63$, Min -20, Max 20). Bei den Diabetikern fällt der systolische Blutdruck im Mittel um 15,3 mmHg (Min -20, Max 100). Bis zur 5-ten Minute steigt in der Diabetikergruppe der systolische Druck wieder an ($\bar{x} = 7,8$), um in der 9. Minute wieder abzufallen ($\bar{x} = 10$). Der Blutdruckabfall nach 9 Minuten liegt im Mittel 5,3 mmHg über dem nach 30 Sekunden.

Der systolische Druck in der Kontrollgruppe fällt bis zur 9. Minute ab und erreicht zu diesem Zeitpunkt mit einem mittleren Druckabfall von 1,56 mmHg sein Maximum.

Wie von Wieling et al. (52) und Maier (29) beschrieben, erfolgte folgende Gruppenzuordnung:

RR-Abfall	< 15 mmHg	Normal
RR-Abfall	15 - 20 mmHg	Borderline
RR-Abfall	> 20 mmHg	Pathologisch

Meßzeitpunkt	Pathologisch (≥ 20 mmHg) Pat. Nr.		Borderline (15-20 mmHg) Pat. Nr.
30 sec	11	24	3
	12	27	4
	15	30	10
	16	32	14
	19		
1 min	4	27	1
	11	30	19
	14	32	27
	15	24	
5 min	10	24	1
	30	32	3
9 min	1	15	3
	24	30	4
	32		11

Tabelle 17a: Gruppeneinteilung der Diabetiker für den systolischen RR-Abfall im Schellongtest.

Meßzeitpunkt	Pathologisch (20mmHg) Pat.Nr.	Borderline (15-20mmHg) Pat.Nr.
30 sec		3
		4
1 min		4
		7
5 min		7
9 min		

Tabelle 17b: Gruppeneinordnung der gesunden Probanden für systolischen Blutdruckabfall im Schellongtest.

Nach 30 Sekunden zeigten 9 (28,1 %) der Diabetiker einen pathologischen Abfall des systolischen Blutdruckes, 4 (12,5 %) der Diabetiker befanden sich im Borderlinebereich. In der Kontrollgruppe lagen 2 (12,5 %) Probanden mit ihren Werten im Borderlinebereich, jedoch keiner im pathologischen Bereich.

Nach 9 Minuten zeigten alle gesunden Probanden Normalwerte, während bei den Diabetikern immer noch 5 Probanden (15,6 %) einen pathologischen und 3 (9,3 %) Probanden einen grenzwertigen systolischen Blutdruckabfall aufweisen.

6.4.2. Gleichzeitige Betrachtung von Herzfrequenz- und systolischem Blutdruckverhalten im Schellongtest.

Die unter 6.4.1. angewandten Verfahren analysieren nur das Frequenz- oder das Blutdruckverhalten im Schellongtest. Da jedoch beide für die Beurteilung des Schellongtests von Bedeutung sind, habe ich in Analogie zum Schockindex einen Quotienten aus arteriellem Mitteldruck und der Frequenz gebildet und diesen als Zeitindex bezeichnet. Neben dem Ruheindex wurde der Zeitindex nach 30 Sekunden 1 Minute, 5 Minuten und 9 Minuten bestimmt.

Diab. Nr.	Ruhe- index	30sec- index	1min- index	5min- index	9min- index
1	1,41	1,03	0,86	0,79	0,83
2	1,09	0,81	0,78	0,77	0,87
3	1,57	1,33	1,32	1,18	1,18
4	1,32	1,02	0,89	0,98	0,96
5	1,29	1,11	0,92	1,09	0,96
6	1,32	0,97	0,96	0,97	0,97
7	1,4	1,23	1,25	1,23	1,15
8	1,8	1,23	0,96	0,94	0,87
9	1,79	1,4	1,28	1,25	1,34
10	1,36	0,85	0,81	0,99	1,0
11	2,32	1,3	1,26	1,25	1,28
12	1,34	0,9	1,09	0,91	1,12
13	1,16	0,86	0,93	0,94	0,98
14	1,22	0,89	0,93	1,05	0,92
15	1,36	0,93	1,0	1,13	1,06
16	1,63	1,42	1,38	1,53	1,52
17	1,12	1,08	1,0	0,95	0,95
18	1,64	1,4	1,41	1,48	1,33
19	1,23	0,82	0,8	1,05	1,08
20	1,46	1,33	1,06	1,0	1,06
21	1,71	1,48	1,59	1,37	1,3
22	1,94	1,28	1,47	1,47	1,57
23	1,94	1,24	1,25	1,6	1,41
24	1,45	Orthostase			
25	1,08	0,89	1,04	1,02	1,04
26	1,23	1,1	1,02	0,97	0,93
27	1,19	1,03	1,08	1,17	1,15
28	1,61	1,3	1,2	1,3	1,31
29	1,0	1,15	1,17	1,1	1,2
30	1,92	1,59	1,3	1,74	1,36
31	1,72	1,63	1,36	1,43	1,37
32	2,4	1,43	1,4	1,64	1,43

Tabelle 18a: Zeitindex bei den Diabetikern.

Kontr. Nr.	Ruhe- Index	30sec- Index	1min- Index	5min- Index	9min- Index
1	1,2	1,21	1,03	1,04	1,1
2	1,85	1,93	2,02	1,8	2,0
3	1,33	1,23	1,57	1,28	1,39
4	1,47	1,11	1,3	1,03	1,0
5	1,67	1,56	1,25	1,39	1,1
6	1,34	1,2	1,23	1,25	1,09
7	1,73	1,34	1,1	1,21	1,28
8	1,13	1,35	1,22	1,14	1,1
9	1,1	1,03	1,27	1,21	1,14
10	1,11	1,0	0,93	0,9	0,9
11	1,3	0,99	0,98	1,01	1,31
12	1,36	1,44	1,16	1,22	1,03
13	1,5	1,34	1,17	1,17	1,2
14	1,76	1,45	1,32	1,54	1,58
15	1,71	1,71	1,52	1,49	1,49
16	1,8	1,84	1,62	1,46	1,46

Tabelle 18b: Zeitindex der Kontrollgruppe.

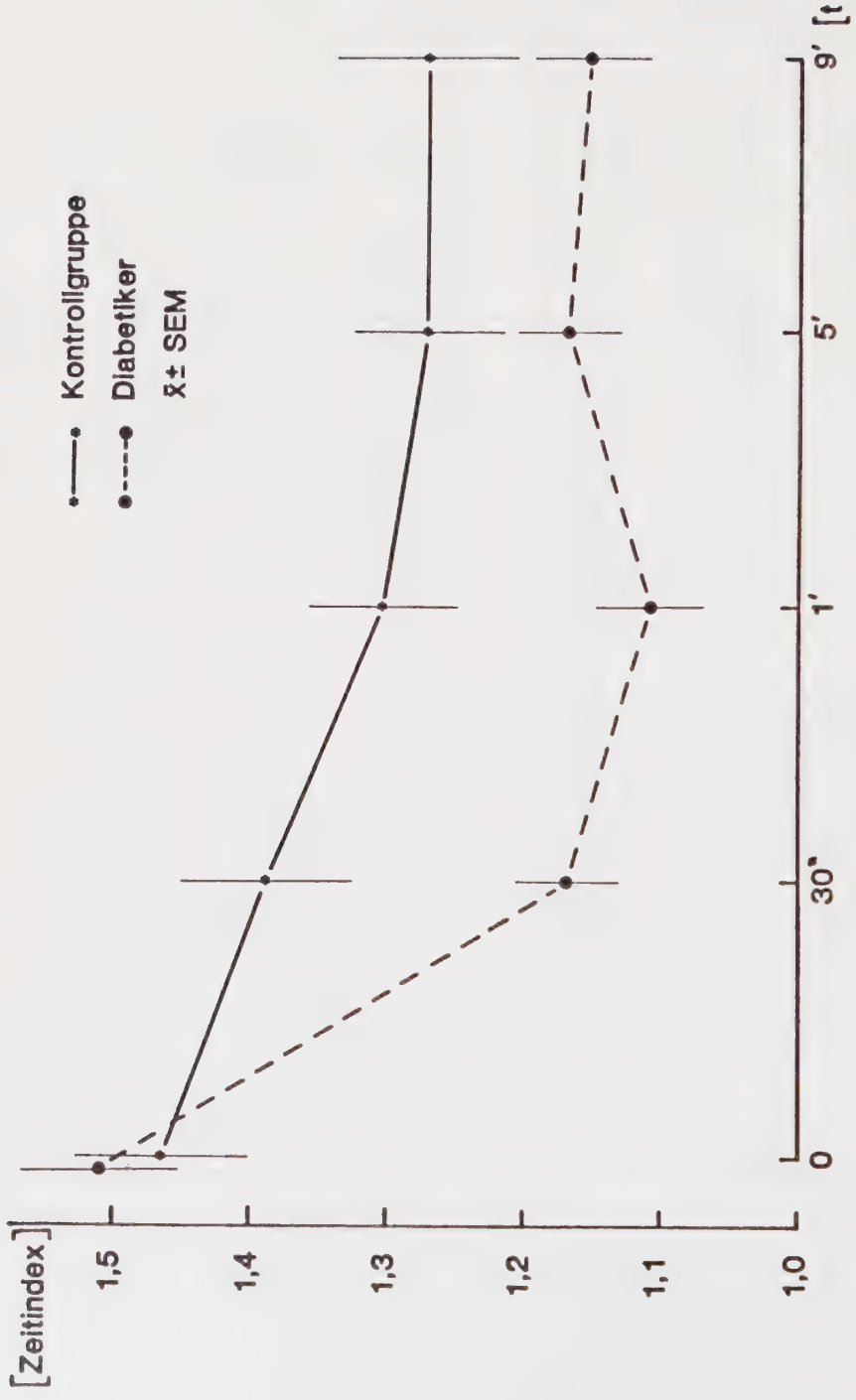
Diabetiker:

	Ruhe-I	30 sec-I	1 min-I	5 min-I	9 min-I
Mean (x)	1,5	1,16	1,12	1,17	1,15
s	0,35	0,24	0,22	0,26	0,21
S.E.M.	0,06	0,04	0,039	0,046	0,037
Max	2,4	1,63	1,59	1,74	1,57
Min	1,0	0,81	0,78	0,77	0,83

Kontrollgruppe:

Mean (x)	1,46	1,36	1,29	1,26	1,26
s	0,26	0,29	0,28	0,23	0,28
S.E.M.	0,065	0,073	0,07	0,058	0,07
Max	1,85	1,93	2,02	1,54	2,0
Min	1,1	0,99	0,93	0,9	0,9
p	< 0,4	< 0,02	< 0,03	< 0,3	< 0,2

Tabelle 19: Statistischer Vergleich des Zeitindex zwischen Diabetikern und der Kontrollgruppe.



Graphik 6: Darstellung der Zeitindizes im Schellongtest bei Diabetikern und einer Kontrollgruppe

Der mittlere Ruheindex beträgt in der Diabetikergruppe 1,5 (1,0-2,4), in der Kontrollgruppe 1,46 (1,1-1,85) und zeigt damit keinen Unterschied zwischen beiden Gruppen.

Der Ruheindex entspricht somit dem im Schockindex angegebenen Wert für Gesunde (= 1,5).

In den ersten 30 Sekunden fällt der Zeitindex in der Diabetikergruppe auf 1,16, in der Kontrollgruppe auf 1,36 ab.

Im weiteren Verlauf fällt der Zeitindex in der Kontrollgruppe bis zur 5. Minute auf 1,26 ab und bleibt dann konstant. Die Diabetikergruppe zeigt nach 30 Sekunden nur noch geringe Verschiebungen und schwankt zwischen 1,12 in der 1. und 1,17 in der 5. Minute.

Unterscheiden sich beide Gruppen in ihrem 30 Sekunden-Index mit $p < 0,02$ und 1 Minute-Index mit $p < 0,03$ signifikant, so sind in der 5. und 9. Minute keine signifikanten Unterschiede mehr nachweisbar.

Um den Abfall des Zeitindex in den ersten 30 Sekunden zahlenmäßig zu erfassen und eine Gruppeneinteilung zu ermöglichen, wird der Orthostase-Index gebildet.

Er errechnet sich aus dem Quotienten von Ruheindex und dem 30 Sekunden-Index

$$\text{Orthostase-Index} = \frac{\text{Ruheindex}}{\text{30 Sekunden-Index}}$$

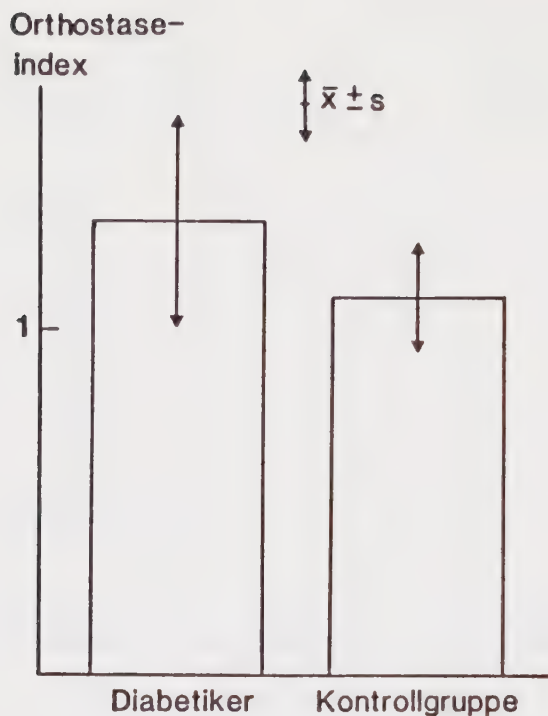
Diabetiker				Kontrollgruppe	
Diab.Nr.	Orthoi.	Diab.Nr.	Orthoi	Prob.Nr.	Orthoi
1	1,37	17	1,04	1	0,99
2	1,35	18	1,16	2	0,96
3	1,18	19	1,5	3	1,08
4	1,28	20	1,1	4	1,32
5	1,17	21	1,16	5	1,07
6	1,36	22	1,52	6	1,12
7	1,14	23	1,56	7	1,29
8	1,49	24	1,45	8	0,84
9	1,28	26	1,21	9	1,07
10	1,6	26	1,12	10	1,11
11	1,77	27	1,16	11	1,31
12	1,49	28	1,24	12	0,94
13	1,35	29	0,87	13	1,12
14	1,37	30	1,21	14	1,21
15	1,46	31	1,06	15	1,0
16	1,15	32	1,68	16	0,98

Tabelle 20: Orthostaseindex bei Diabetikern und einer Kontrollgruppe.

Eine gute Orthostaseregulation ist dann gegeben, wenn der Orthostaseindex bei 1,0 liegt.

	Diabetiker	Kontrollgruppe
Mean (x)	1,31	1,09
s	0,20	0,14
S.E.M.	0,035	0,035
Max	1,77	1,33
Min	0,87	0,84
p	0,001	hochsignifikant

Tabelle 21: Statistischer Vergleich des Orthostaseindex zwischen Diabetikern und einer Kontrollgruppe.



Graphik Nr. 7: Graphischer Vergleich des Orthostaseindex zwischen Diabetikern und einer Kontrollgruppe.

Der Unterschied zwischen dem Orthostaseindex bei Diabetikern ($\bar{x} = 1,31$, max 1,77, min 0,87) und der Kontrollgruppe ($\bar{x} = 1,09$, max 1,77, min 0,84) ist mit $p < 0,001$ hochsignifikant.

Die Gruppenzuordnung erfolgte nach folgendem Gesichtspunkt:

Ausgehend vom mittleren Orthostaseindex der Kontrollgruppe errechneten sich die Grenzwerte für

- | | | | |
|-----------------------------|---------|------------|------------|
| - die Normalgruppe: | Ortho J | $< x + 2s$ | |
| | | = | |
| - die Borderlinegruppe: | Ortho J | $x + 2s$ | $< x + 3s$ |
| - die pathologische Gruppe: | Ortho J | $> x + 3s$ | |
| | | = | |

Dies entspricht in Zahlen ausgedrückt

- | | | | |
|-------------------------|---------|----------|--------|
| - Normalgruppe: | Ortho J | $< 1,33$ | |
| | | = | |
| - Borderlinegruppe: | Ortho J | 1,34 | - 1,46 |
| - pathologische Gruppe: | Ortho J | $> 1,47$ | |
| | | = | |

Pathologisch		Borderline	
Diab.Nr.	Ortho J	Diab.Nr.	Ortho J
8	1,49	1	1,37
10	1,6	2	1,35
11	1,77	6	1,36
12	1,49	13	1,35
19	1,5	14	1,37
22	1,52	15	1,46
23	1,56	24	1,45
32	1,68		

Tabelle 22: Gruppenzuordnung der Diabetiker für den Orthostaseindex im Schellongtest.

Von den Diabetikern lagen 8 (25 %) im pathologischen, 7 (21,8 %) im Borderlinebereich des Orthostaseindex.

Die Probanden der Kontrollgruppe lagen alle im Normbereich.

6.5. Vergleich der einzelnen Testverfahren durch Regressions und Korrelationsanalyse.

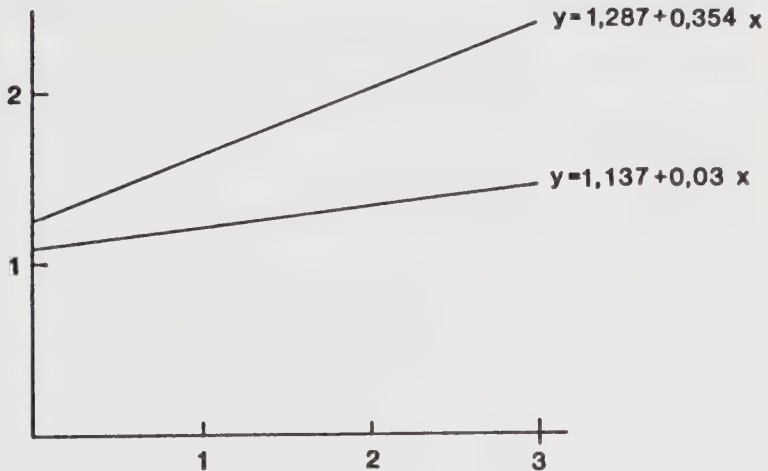
6.5.1. Vergleich zwischen Valsalva Ratio und E : J Ratio.

Die Valsalva Ratio ist auf die Abszisse, die E:J-Ratio auf die Ordinate des Koordinatensystems aufgetragen.

Es ergeben sich folgende Regressionsgeraden:

$$\text{für } x \rightarrow y : \quad y = 1,137 + 0,03x$$

$$\text{für } y \rightarrow x : \quad y = 1,287 + 0,354x$$



Aus den Regressionsgeraden errechnet sich der Korrelationskoeffizient r mit $r = 0,104$.

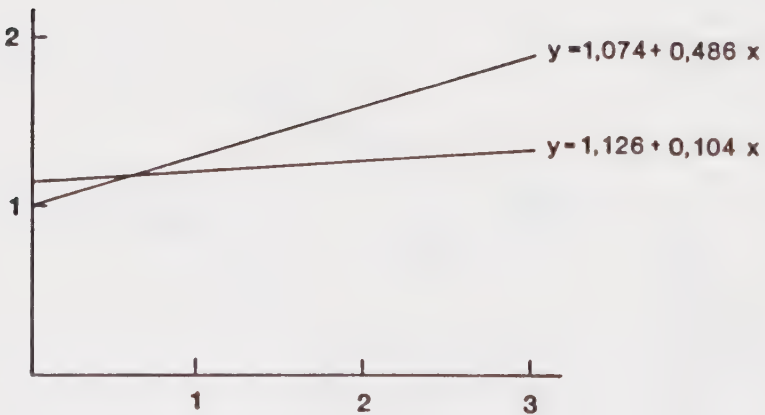
Damit ergibt sich kein Zusammenhang zwischen Valsalva- und E-Ratio.

6.5.2. Vergleich zwischen Valsalva-Ratio und Orthostaseindex:

Für die Valsalva-Ratio (Abszisse) und dem Orthostaseindex (Ordinate) ergeben sich folgende Regressionsgeraden:

$$x \longrightarrow y : y = 1,126 + 0,104x$$

$$y \longrightarrow x : y = 1,074 + 0,486x$$



Der Korrelationskoeffizient beträgt 0,225.

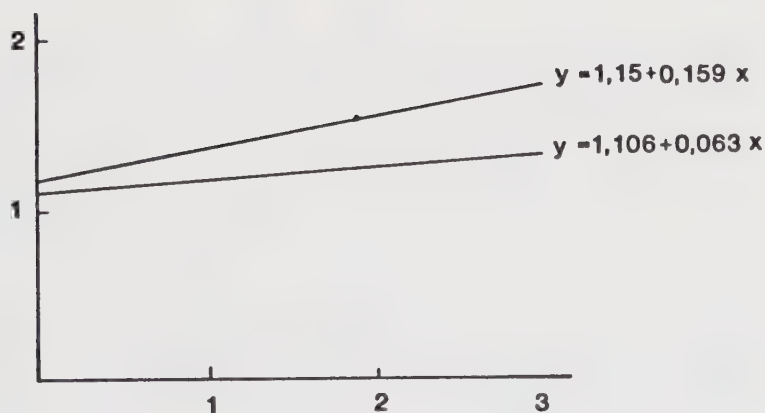
Es besteht eine geringe Korrelation zwischen Valsalva-Ratio und dem Orthostaseindex.

6.5.3. Vergleich zwischen E:I-Ratio und Orthostaseindex.

Die Regressionsgeraden im Vergleich der E:I-Ratio (Abszisse) und dem Orthostaseindex (Ordinate) lauten:

$$x \text{ ----} \rightarrow y : \quad y = 1,15 + 0,159x$$

$$y \text{ ----} \rightarrow x : \quad y = 1,106 + 0,063x$$



Mit einem Korrelationskoeffizienten von $r = 0,1$ zeigt sich kein Zusammenhang zwischen der E:I-Ratio und dem Orthostaseindex.

7. Diskussion

Ziel unserer Untersuchungen war es, mit einfachen nicht invasiven Methoden bei 32 Diabetikern Störungen des kardiovaskulären Systems als Folge einer autonomen Neuropathie nachzuweisen. Als Vergleichskollektiv dienten 16 gesunde Probanden.

Unsere Befunde sind in Tabelle 23 nochmals festgehalten:

Diab.Nr.	RT	V-R	E:I-R	15/30	RRsys.	O-L
1	-	-	+	+	-	(+)
2	+	-	+	-	-	(+)
3	-	-	(+)	(+)	(+)	-
4	-	-	-	-	-	-
5	-	-	(+)	+	(+)	-
6	-	-	-	-	(+)	-
7	-	-	(+)	+	-	-
8	-	-	+	-	-	+
9	-	-	+	-	-	-
10	-	-	-	+	(+)	+
11	-	-	-	+	+	+
12	-	-	-	+	+	+
13	-	-	-	+	-	(+)
14	+	-	(+)	-	(+)	(+)
15	+	-	+	+	+	(+)
16	+	-	-	-	+	-
17	-	-	-	-	-	-
18	+	-	-	-	-	-
19	+	-	-	+	-	+
20	+	-	-	-	-	-
21	-	-	(+)	-	-	-
22	-	-	-	(+)	-	+
23	-	-	+	+	-	+
24	-	(+)	+	+	+	(+)
25	+	-	-	(+)	-	-
26	-	(+)	+	-	-	-
27	+	-	+	+	+	-
28	-	(+)	-	+	-	-
29	-	-	(+)	(+)	-	-
30	+	-	(+)	-	+	-
31	-	-	(+)	(+)	-	-
32	-	-	(+)	+	+	+

Tabelle 23: Zuordnung der Befunde zu den einzelnen Diabetikern.

In Tabelle 23 entsprechen:

RT der Ruhetachykardie

VR der Valsalva-Ratio

E:I-R der E:I-Ratio

15/30 dem 15/30-Quotienten

RRsys dem systolischen Druckabfall

O-I dem Orthostaseindex

+ einem pathologischen Befund

(+) einem Grenzwert

- einem normalen Befund

Die Herzfrequenz steht sowohl unter sympatischer, als auch parasympatischer Kontrolle. Nach kompletter Denervation des Herzens kommt es zu einem Anstieg der Herzfrequenz über die Ruhefrequenz hinaus. Diese Beobachtung deutet auf ein Überwiegen des Parasympathotonus hin (41).

Die vielerorts beschriebene Ruhetachykardie des Diabetikers im Rahmen einer autonomen Neuropathie (3, 5, 6, 18, 25, 26, 49) ist als Folge einer gestörten parasympatischen Innervation zu werten. Die Ruhefrequenz der Diabetiker lag bei 79,3 Schlägen/min, die der Kontrollgruppe bei 74,2 Schlägen/min. Mit $p < 0,2$ war der Unterschied nicht signifikant.

10 (31,2 %) aller Diabetiker weisen eine Ruhetachykardie auf. Nur ein gesunder Proband befand sich im pathologischen Bereich.

Neben physischen Störungen können auch psychische Belastungen, wie Erwartungshaltung und Ängste, zu einer Erhöhung der Ruhefrequenz führen.

Der Unterschied im Auftreten einer Ruhetachykardie ist zwischen beiden Kollektiven so groß, daß man bei 7 Diabetikern, die auch in anderen Testverfahren pathologische Werte zeigen, die Tachykardie als Folge einer autonomen Neuropathie ansehen kann.

Eine alleinig auftretende Ruhetachykardie bei Diabetikern sollte nur dann als, im Sinne einer autonomen Neuropathie pathologisch angesehen werden, wenn sie nach Ausschluß anderer, eine Tachykardie induzierender Erkrankungen im Langzeit-EKG auch nachts auftritt (15) oder zusammen mit objektivierbaren Testverfahren pathologisch ist.

Der Aufbau eines hohen intrathorakalen und intraabdominalen Druckes, der beim Valsalva-Manöver durch Anblasen gegen einen Widerstand auftritt, führt zu einer starken Reduktion des venösen Rückstromes und somit zu einer Abnahme des rechtsventrikulären Schlagvolumens. Gleichzeitig kommt es zu einer kompensatorischen Erhöhung der Herzfrequenz.

Nach Beendigung des Valsalva-Manövers sinkt der intrathorakale und intraabdominale Druck auf normale Werte ab. Die Zunahme des Venentonus führt kurzzeitig zu einer Volumenbelastung des rechten Ventrikels und zu einer Reflexbradykardie (41).

Die Funktionsfähigkeit dieses Reflexbogens wird am besten durch die von Levin (24) beschriebene Valsalva-Ratio repräsentiert, die die Relation zwischen tachy- und bradykarder Komponente im Valsalva-Versuch erfaßt. Werte, die über 1,2 liegen, zeichnen einen intakten Reflexbogen an. Ein geringerer Wert deutet auf eine Regulationsstörung hin.

Die Herzfrequenzmodulation im Valsalva-Versuch steht unter parasympathischem Einfluß. Dieser Beweis wurde von Ewing et al. (14) erbracht. Nach Applikation von Atropin ist keine Regulation der Herzfrequenz mehr möglich, während Propanolol keinen Einfluß auf den Reflexbogen zeigte.

In unseren Untersuchungen lag in der Diabetikergruppe die Valsalva-Ratio mit 1,71 signifikant ($p < 0,01$ unter der Kontrollgruppe (Tabelle 5, Graphik 1). Diese Werte entsprechen den von Maier (29) und Low (26) beschriebenen Ergebnissen.

Unterteilt man die Valsalva-Ratio nach Ewing et al. (14) und Maier (29) in 3 Gruppen (Tabelle 6), so lagen nur 4 Diabetiker im Borderlinebereich. Kein Proband der Diabetikergruppe zeigte pathologische Werte. Auch Diabetiker, die in mehreren oder allen anderen Testverfahren pathologische Werte aufwiesen, zeigten eine reduzierte, aber noch normale Valsalva-Ratio.

Wir schließen uns hiermit den Folgerungen anderer Autoren an (13, 41, 46), daß die Valsalva-Ratio erst bei ausgeprägter autonomer Neuropathie pathologische Werte aufweist und somit als Screening-Verfahren im Frühstadium der autonomen Neuropathie nicht geeignet ist.

Im Gegensatz zur E:I-Ratio, die im Folgenden beschrieben wird, ist die Valsalva-Ratio altersunabhängig (21).

Beim gesunden Probanden kommt es während der Inspiration zum reflektorischen Abfall, bei Expiration zum Anstieg der Herzfrequenz.

Durch Atropin- und Propanololgabe konnte gezeigt werden, daß die E:I-Ratio, ebenso wie die Valsalva-Ratio der parasympathischen Regulation unterliegt (14, 33, 44). Als Maß für die Regulationsfähigkeit des Organismus dient die E:I-Ratio.

In der Literatur werden 2 Verfahren zur Bestimmung der E:I-Ratio beschrieben.

Ewing et al. (14) bestimmten die Herzfrequenz während 6-maliger tiefer Expiration und ermittelten aus den Mittelwerten die Valsalva-Ratio. Stowers (44) konnte nachweisen, daß mehrmalige Inspiration zu einer Abnahme der Atemexkursionen führt. Gleichzeitig kommt es zu einer Reduktion der Herzfrequenzvariation. Dabei besteht die Gefahr, daß sich bei gesunden Probanden eine falsch positive E:I-Ratio ergibt.

Maier (29), Bennet et al. (4) und Mackey et al. (27) beschreiben das von uns angewandte Verfahren (siehe 3.2.2.).

Die mittlere E:I-Ratio betrug in unserem Patientenkollektiv 1,19 und lag damit hochsignifikant ($p < 0,001$) unter der Kontrollgruppe (1,48) (Tabelle 8, Graphik 2).

Nach Maier (29) erfolgte die Einteilung der Patienten in drei Gruppen (Tabelle 9). 9 (30 %) der Diabetiker befanden sich im pathologischen, weitere 9 (30 %) im Borderline-Bereich. Alle gesunden Probanden lagen im Normbereich.

Auch wir teilen die Meinung anderer Autoren (10, 21, 27, 28, 33, 43 und 47), daß die E:I-Ratio ein gutes Screening-Verfahren zur Früherkennung kardiovaskulärer Störungen im Rahmen einer

autonomen Neuropathie darstellt, da sie schon Jahre vor Auftreten anderer Zeichen einer autonomen Neuropathie pathologisch ist (27).

Eine Einschränkung muß jedoch gemacht werden: Mit zunehmendem Alter der Probanden nimmt die Regulationsfähigkeit des Organismus ab, so daß die E:I-Ratio auch ohne autonomer Neuropathie pathologische Werte annehmen kann (21, 27, 28, 43).

Maier (29) fand bei der Untersuchung von Diabetikern bei fast allen Diabetikern und einem Teil der gesunden Probanden pathologische E:I-Ratio. Eine Differenzierung in pathologische oder altersbedingte erniedrigte E:I-Ratio war nicht möglich.

Zusammenfassend kann gesagt werden, daß die E:I-Ratio ein gutes Screening-Verfahren für die parasympatische Komponente der autonomen Neuropathie bis zum 50. Lebensjahr darstellt. Ab dem 50. Lebensjahr ist die Zuordnung einer pathologischen E:I-Ratio zur diabetischen Neuropathie problematisch. Hier kann die altersunabhängige Valsalva-Ratio als Indikator einer akuten Neuropathie dienen; sie zeigt jedoch erst im Spätstadium pathologische Werte. Trotzdem kann durch Verlaufskontrollen bei einer Abnahme der Valsalva-Ratio im Laufe der Zeit auf das Auftreten einer autonomen Neuropathie geschlossen werden.

Beim Übergang vom Liegen zum Stehen versacken ca. 400-500 ml Blut, das aus den intrathorakalen Gefäßen stammt, in den Kapazitätsgefäßen der Beine. Folge davon ist eine Abnahme des

venösen Rückstromes, des zentralvenösen Druckes, des Herzzeitvolumens und des systolischen Blutdruckes. Kompensatorisch kommt es zunächst durch eine reduzierte Erregung der Pressorrezeptoren (Carotissinus) zu einer Steigerung der Herzfrequenz einer Vasokonstriktion der Widerstandsgefäße und somit zu einer Erhöhung des diastolischen Blutdruckes. Daneben findet man eine Aktivierung des Renin-Angiotensin-Systems, sowie eine erhöhte Ausscheidung von ADH, Aldosteron und Catecolaminen (41).

Schellong beschrieb 1954 ein Testverfahren zur Diagnose orthostatischer Dysregulationen (40).

Thulesius et al. (48) unterstellten die Änderung von Herzfrequenz und systolischem Blutdruck der Regulation des sympathischen Nervensystems und bezeichneten pathologische Veränderungen beider Komponenten über den gesamten Zeitraum als sympathotone Regulationsstörungen. Kamte es gleichzeitig zu einem Abfall des diastolischen Druckes, so sprechen sie von asympathotoner Regulationsstörung.

Nach neueren Untersuchungen von Oikawa et al. (33), die nach Atropingabe eine deutliche Abhängigkeit der Herzfrequenzregulation in der ersten Minute des Schellongtestes vom parasympathischen Nervensystem fanden, läßt sich das oben beschriebene Modell nicht mehr uneingeschränkt aufrechterhalten. Die Regulation des systolischen Blutdruckes und der Herzfrequenz nach 1 Minute unterliegen, wie durch Applikation von Propanolol gezeigt werden konnte, der sympathischen Regulation (33).

Zur Auswertung des Schellongtestes werden verschiedene Verfahren angegeben:

Maier (29) und Wieling et al. (52) betrachten den Anstieg der Herzfrequenz sowie den systolischen Blutdruckabfall getrennt und geben die ersten Werte für die Herzfrequenzänderung nach 30 Sekunden an.

Eine bessere Charakterisierung des Herzfrequenzverhaltens innerhalb der ersten Versuchsminute ist durch den 15/30-Quotienten gegeben. So konnte gezeigt werden, daß nach dem 15. Schlag die Herzfrequenz einen Maximalwert, nach dem 30. Schlag einen Minimalwert annimmt (33, 47, 51). Beide Komponenten unterliegen der parasympatischen Kontrolle (33).

Maier (29) und Wieling (52) teilten die Diabetiker nach Anstieg der Herzfrequenz in 3 Gruppen ein, wobei ein Anstieg der Herzfrequenz als Parameter für eine gute Regulation angesehen wurde.

Dies widerspricht dem 15/30-Sekunden-Quotienten. Wir verzichteten deshalb auf diese Unterteilung (Tabelle 11, Graphik 3).

Bei der Darstellung der Herzfrequenzänderung fanden wir in unserer Kontrollgruppe nach dem 15. Schlag einen Anstieg um 25 Schläge pro Minute, nach dem 30. Schlag einen Abfall bis auf 11 Schläge pro Minute. Demgegenüber zeigte die Diabetikergruppe nach dem 15. Schlag einen geringeren Anstieg der Herzfrequenz und blieb dann innerhalb der ersten Versuchsminute auf konstantem Niveau.

Erst nach Beginn der sympathischen Phase, nach ca. 1 Minute, kommt es zu einem Anstieg der Herzfrequenz der Diabetikergruppe, während diese in der Kontrollgruppe nahezu konstant bleibt.

Der Unterschied im 15/30-Quotienten war zwischen den Diabetikern und den gesunden Probanden signifikant (Tabelle 13, Graphik 4). 43,7 % der Diabetiker lagen im pathologischen, 21,4 % im Borderlinebereich. In der Kontrollgruppe ließ sich nur 1 Proband dem pathologischen Bereich zuordnen.

Unserer Meinung nach stellt der 15/30-Sekunden-Quotient einen empfindlichen Parameter zur Beurteilung der parasympathischen Komponente des Schellongtestes dar.

Bei jugendlichen Diabetikern, die eine Ruhetachykardie aufweisen, kann es jedoch zu falsch positiven Ergebnissen kommen.

Der systolische Druckabfall unterschied sich zwischen Diabetikern und gesunden Probanden nach 30 Sekunden deutlich. Während der Druck in der Kontrollgruppe dann nahezu konstant bleibt, steigt er bei den Diabetikern bis zur 5. Minute an und bleibt auf gleichem Niveau stehen (Tabelle 16, Graphik 5).

Nach Gruppenzuteilung (29, 52) zeigten nach 30 Sekunden 9 Diabetiker einen pathologischen Abfall des systolischen Blutdruckes (Tabelle 17a). Demgegenüber fanden sich nur 2 Probanden aus der Kontrollgruppe im Borderlinebereich (Tabelle 17 b). Nach 9 Minuten lagen noch 5 Diabetiker im pathologischen Bereich (Tabelle 17a). Der systolische

Blutdruckabfall ist ein guter Parameter für die systolische Komponente der Orthostaseregulation.

Um beide Komponenten der Kreislaufregulation (Blutdruck, Herzfrequenz) erfassen zu können, bildeten wir einen Quotienten aus arteriellem Mitteldruck und Herzfrequenz und bezeichneten diesen als Zeitindex. Dieser läßt sich zur Verlaufsbeobachtung des Schellongtestes verwenden (Tabelle 18 a+b, 19). Der Kurvenverlauf des Zeitindex entspricht nahezu dem von Herzfrequenzänderung und systolischem Blutdruckabfall (Graphik 6).

Zur Überprüfung der Kreislaufregulation dient der Orthostaseindex. Dieser entspricht dem Quotienten aus Ruhe- und 30-Sekunden-Index. Der Unterschied im Orthostaseindex war zwischen beiden Gruppen mit $p < 0,001$ hochsignifikant (Tabelle 20, 21, Graphik 7).

Nach Gruppenzuordnung lagen 8 Diabetiker im pathologischen, 7 im Borderlinebereich (Tabelle 22).

Tabelle 23 zeigt eine Übereinstimmung der Ergebnisse von Orthostaseindex und pathologischem Herzfrequenzanstieg, bzw. systolischem Blutdruckabfall in 82 % der Fälle.

Der Orthostaseindex scheint uns ein zuverlässiger Parameter zur Aufdeckung von orthostatischen Dysregulationen zu sein, da er alle 3 Komponenten der Kreislaufregulation erfaßt. Eine Differenzierung in parasympatische und sympatische Störungen ist jedoch nicht möglich.

In Regressions- und Korrelationsanalysen konnten wir zeigen, daß zwischen den einzelnen Testverfahren kein Zusammenhang besteht (6.5.1. - 6.5.3.). Als Ursache hierfür kann das unterschiedliche zeitliche Auftreten der einzelnen Störungen angesehen werden.

Betrachtet man alle Testverfahren gemeinsam, so fanden sich bei 7 Diabetikern (in 2 oder 3 Tests positiv) schwere, bei 11 Diabetikern (1 sicherer pathologischer Test) Zeichen einer autonomen Neuropathie. 14 Diabetiker wiesen keine neuropathischen Störungen auf.

8. Ergebnisse

32 Diabetiker wurden im Vergleich zu 16 gesunden Probanden auf Störungen des kardiovaskulären Systems im Rahmen einer autonomen diabetischen Neuropathie getestet. Die beiden Gruppen waren in Alter, Gewicht und Geschlechtsverteilung vergleichbar.

Als Untersuchungsmethoden kamen zur Anwendung:

1. Ruhefrequenzbestimmung
2. Valsalvaversuch
3. Taktatmen
4. modifizierter Schellongtest

Die mittlere Ruhefrequenz war in beiden Gruppen gleich. 10 Diabetiker wiesen eine Ruhetachykardie auf.

Im Valsalvaversuch zeigten sich zwar signifikante Unterschiede im Vergleich der Valsalva-Ratio in beiden Gruppen, jedoch befand sich kein Diabetiker im pathologischen Bereich.

Beim Taktatmen fanden wir bei 30 % der Diabetiker eine pathologische E:I-Ratio. Alle Probanden der Kontrollgruppe lagen im Normbereich.

Im Schellongtest wurde über den 15/30-Quotienten die Beteiligung des Parasympatikus, über den Abfall des systolischen Blutdruckes die des Sympatikus an der Orthostaseregulation geprüft.

43,8 % der Diabetiker zeigten pathologische Werte im 15/30-Quotienten, 28,1 % im systolischen Blutdruckabfall.

In der Kontrollgruppe waren keine pathologischen Werte nachweisbar.

Der Anteil der parasympatischen Störungen lag mit 59,4 % in der Diabetikergruppe mehr als doppelt so hoch wie die der sympatischen Störungen (28,1 %).

Durch Kombination von vier nicht invasiven Untersuchungstechniken lassen sich beim Diabetiker Störungen des autonomen Nervensystems nachweisen. Empfindlichster Parameter für das parasympatische Nervensystem ist die E:I-Ratio, für das sympatische Nervensystem der systolische Blutdruckabfall im Schellongtest.

9. Literaturverzeichnis

- (1) Ackerknecht E.H.

Geschichte der Medizin
Enke Verlag 4. Auflage (1979)

- (2) Aisch W., Panzram N., Tiedt N., Kaiser W.D.

Aktive und passive Orthostase bei
autonomer diabetischer Neuropathie
Dt. Gesundheitswesen 37 1084 - 1088 (1982)

- (3) Bennet T., Riggott P.A., Hoskins D.J., Hampton J.R.

Twenty - four Hour Monitoring of Heart
Rate and Activity in Patients with
Diabetes mellitus: A Cooperation with
Clinic Investigation
Brit med J. 11 250 (1976)

- (4) Bennet T., Farquhar I.K., Hoskins D.J.

Assessment of Methods for Estimating
Autonomic Nervous Control of the Heart of
Patients with Diabetes mellitus
Diabetes 27 1167 - 1174 (1978)

- (5) Bernhardt L., Calciati A., Gratarola A., Battistin I.,
Fratino P., Tinardi G.

Heart Rate Respiration Relationship:
Computerized Method for Early Assessment
of Cardiac Autonomic Damage in Diabetic
Patients
Acta Cardiologica XLI 3 197 - 202 (1986)

- (6) Campbell I.W., Mc Garsey S., Smith N., Neilson J.M., Clarke
B.F.

Continuous Electrocardiographic Recording
During Exercise in Young Male Diabetics
Brit. Heart J. 37 277 (1978)

- (7) Damanski T.S., Ohlsen P., Fisher E.R.

Diabetic Complications and Their
Prevention or Reversal
Diabetes Care 3 94 - 99 (1985)

(8) Dieterle P.

Bewirkt die Stoffwechsellnormalisierung
beim Diabetiker eine Rückbildung der
Neuropathie
DMW 26 1013 - 1014 (1984)

(9) Documenta Geigy

Wissenschaftliche Tabellen
Ciba Geigy Basel 7. Auflage (1977)

(10) Dyrberg T., Benn J., Sandahl J., Hilsted J. Nerys J.

Prevalence of Diabetic Autonomic
Neuropathy Measured Bedside Tests
Diabetologia 20 190 - 194 (1981)

(11) Ewing D.J., Campbell I.W., Clarke B.F.

Mortality in diabetic autonomic neuropathy
Lancet 1 601 - 603 (1976)

(12) Ewing D.J., Hume J., Campbell I.W., Murray A., Neilson
J.M.M., Clarke B.F.

Autonomic mechanisms in the initial heart
rate response to standing
J. Appl. Physiol. 49 (5) 803 - 814 (1980)

(13) Ewing D.J., Borsey D.Q., Bellavere F., Clarke B.F.

Cardiac Autonomic Neuropathy in Diabetics:
Comparison of Measures of R - R -
Intervall Variation
Diabetologia 21 18 - 24 (1981)

(14) Ewing D.J., Clarke B.F.

Diagnosis and Management of diabetic
autonomic neuropathy
Brit. Med. J. 285 916 (1982)

(15) Ewing D.J., Borsey D.Q., Travis P., Bellavere F., Neilson
J.M.M., Clarke B.F.

Abnormalities of Ambulatory 24 hour Heart
Rate in Diabetes mellitus
Diabetes 32 101 - 105 (1983)

(16) Ewing D.J., Christopher N., Martyn M.B., Young R.J., Clarke
B.F.

The Value of Cardiovascular Autonomic
Function Test: 19 Years Experience in
Diabetes
Diabetes Care 8 491 - 498 (1985)

(17) Gentile S., Sapanara A., Stroffolini T., Lognerico C.,
Garofano M.L., Bronzino P., Persico M., Parcellini M.

La neuropathia diabetica (II)
Minerva Medica 75 783 - 790 (1984)

(18) Gentile S., Marmo R., Costume A., Persico M., Bronzino P.,
Contaldini P., Strtoffolini T

La neuropathia diabetica (IV)
Min. Med. 75 1053 - 1061 (1984)

(19) Hilsted J.

Pathophysiology in Diabetic Autonomic
Neuropathy: Cardiovascular, Hormonal, and
Metabolic Studies
Diabetes 31 730 - 737 (1982)

(20) Hoshi K., Mizushima Y., Kiyokawa S., Yamagawa A.

Prostaglandin E₁ , incorporated in lipid microspheres in the treatment of vascular diseases and diabetic neuropathy
Drugs expl. clin. res. 31 (8) 681 - 685 (1986)

(21) Jeyarajah R., Samarawickrama P., Jameel M.M.M.

Autonomic Function Tests in Non - Insulin Dependent Diabetic Patients and Apparently Healthy Volunteers
J. Chron. Dis 39 479 - 484 (1986)

(22) Johnson P.C., Doll S.C., Crosny D.W.

Pathogenesis of Diabetic Neuropathy
Ann. Neurol 19 450 - 457 (1986)

(23) Kahn J.E., Zola B., Juni J.I., Vizuk A.I.

Decreased Exercise Heart Rate and Blood Pressure Response in Diabetic Subjects with Cardiac Autonomic Neuropathy
Diabetes Care 9 389 - 394 (1986)

(24) Levin A.B.,

A Simple Test of Cardiac Function Based upon the Heart Rate Changes Induced by the Valsalva Maneuver
Am. J. Cardiol. 18 90 - 99 (1966)

(25) Lloyd Mostyn R.H., Watkins P.J.

Defective Innervation of Heart in Diabetic Autonomic Neuropathy
Brit. Med. J. 3 15 - 17 (1975)

(26) Low P.A., Walsh J.C., Huang C.Y., McLeod J.G.

The Sympathic Nervous System in Diabetic Neuropathy
Brain 98 341 (1975)

(27) Mackay J.D., Page M.M.B., Cambridge J., Watkins P.J.

Diabetic Autonomic Neuropathy. The Diagnostic Value of Heart Rate Monitoring
Diabetologia 18 471 - 478 (1980)

(28) Mackay J.D.

Respiratory Sinus Arrhythmia in Diabetic Neuropathy
Diabetologia 24 253 - 256 (1983)

(29) Maier R.

Die autonome Neuropathie bei Diabetes.
Eine Untersuchung des kardiovaskulären Systems
Promotionsschrift München 1986

(30) Marchal de Calvic

Recherches sur les accidents diabetique et enai d'une theorie generale du diabete
Paris 1864

(31) Mayer J.H., Tomlinsun D.R.

Prevention of Defects of Axonal Transport and Nerve Conduction Velocity by oral Administration of myo - Inositol or an Aldose Reductase Inhibitor in Streptozotocin diabetic Rats
Diabetologia 25 433 - 438 (1983)

- (32) Murray A., Ewing D.J., Campbell I.W., Neilson J.M.M., Clarke B.F.

RR - interval variations in young male
diabetics
Brit. Heart J. (1975)

- (33) Oikawa N., Umetsu M., Sakurada M., Soto H., Toyota T. Goto Y

Discrimination between para - an sympatic
damage in Diabetics
Diab res and clinical practise 1 203 -
209 (1985)

- (34) Page M.M.B., Watkins P.J.

Cardiorespiratory arrest and diabetic
autonomic neuropathy
Lancet 1 14 - 16 (1978)

- (35) Panzram G., Aisch W.

Die autonome viszerale Neuropathie bei
Diabetes mellitus
Dt. Gesundheitswesen 34 1881 - 1885
(1972)

- (36) Panzram G., Tiedt N., Aisch W., Kaiser W.D.

Untersuchungen zum Systemcharakter der
autonomen diabetischen Neuropathie
DMW 108 729 - 734 (1983)

- (37) Pfeifer M.A., Cook D., Brodsky J., Tice D., Reenan A.,
Swedine S., Halter J.B., Forte D.

Quantitative Evaluation of Cardiac
Parasympathetic Activity in Normal and
Diabetic Man
Diabetes 31 339 - 345 (1982)

- (38) Ramm B., Hofmann G.

Biomathematik und medizinische Statistik
Enke Verlag Stuttgart 1976 1. Auflage

- (39) Rundless R.W.

Diabetic neuropathy , general review with
report of 125 cases
Medicine 24 111 - 160 (1945)

- (40) Schellong F.

Regulationsprüfung des Kreislaufs
Verlag Dr. D. Steinhoff 2. Auflage 1954

- (41) Schmidt R.F., Thews G.

Physiologie des Menschen
Springer Verlag 22. Auflage (1985)

- (42) Sima A.A.F., Brimar T.

Reversible diabetic nerve dysfunction,
structural correlates to
electrophysiological abnormalities
Ann. Neurol. 18 21 - 29 (1985)

(43) Smith S.A.

Reduced sinus arrhythmia in diabetic autonomic neuropathy: diagnostic value of an age - related normal range
Brit. med. J. 285 1599 - 1601 (1982)

(44) Stowers M.

Leserbrief auf den Artikel von Ewing D.J. und Clarke B.F. im Brit. med. J. vom 2. Okt. 1982 S. 916
Brit. med. J. 285 1353 (1982)

(45) Sundquist G.

Autonomic Nervous Function in Asymptomatic Diabetic Patients with Signs of Peripheral Neuropathy
Diab. Care 4 529 - 534 (1981)

(46) Sundquist G., Lilja B., Almer L.B.

Deep Breathing , Valsalva , and Tilt Table Tests in Diabetics with and without Symptoms of Autonomic Neuropathy
Acta Med. Scand. 211 369 - 373 (1982)

(47) Sundquist G., Lilja B.

Autonomic Neuropathy in Diabetes mellitus. A Follow - up Study
Diabetes Care 8 (2) 129 - 134 (1985)

(48) Thulesius O, Ferner U .

Diagnose der orthostatischen Hypotonie
Z. Kreisl. Forsch. 61 742 (1972)

- (49) Wheeler T., Watkins P.J.

Cardiac Denervation in Diabetes
Brit. Med. J. 4 584 - 586 (1973)

- (50) Wieling W., van Brederode J.F.M., de Ryk L.G., Borst C.,
Dunning A.J.

Reflex Control of Heart Rate in Normal
Subjects in Relation to Age: A Data Base
for Cardial Vagal Neuropathy
Diabetologia 22 163 - 166 (1982)

- (51) Wieling W., Borst C., van Brederode J.F.M., van Dongen M.,
van Montfrans G.A., Dunning A.J.

Testing for autonomic neuropathy: Heart
rate changes after orthostatic maneuvers
and static muscle contractions
Clin. Sci. 64 581 - 586 (1983)

- (52) Wieling W., Borst C., van Dongen M.A., van der Hofstede J.,
van Brederode J.F.M., Endert E.

Relationship between Impaired
Parasympathetic and Sympathetic
Cardiovascular Control in Diabetes
mellitus
Diabetologia 24 422 - 427 (1983)

Lebenslauf:

Persönliche Daten:

Name: Sklarek, Jürgen
Geburtsdatum: 06.12.1958
Geburtsort: München
Staatsangehörigkeit: deutsch
Familienstand: ledig
Eltern: Sklarek, Waldemar, Ingenieur
Sklarek, Hedwig, geb. Holletzke

Ausbildungsdaten:

Schul Ausbildung: 1965 - 1969
Grundschule an der Weißenseestraße,
München
1969 - 1979
Asam-Gymnasium, München
1979 - 1980
Wartezeit zum Medizinstudium
6-monatige Tätigkeit als
Krankenpflegehelfer im Krankenhaus
Neuperlach

Studium: 1980 - 1986
LMU - München
Fachrichtung: Medizin
Abschluß:
Ärztliche Approbation am 30.4.86

Beruf:

Seit 1.6.86 Assistenzarzt am Institut
für Experimentelle Chirurgie der
Chirurgischen Klinik Innenstadt und
Chirurgischen Poliklinik der Ludwig-
Maximilians-Universität München
Direktor: Prof.Dr.med.L.Schweiberer

München, den 6.7.87

